

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年12月5日 (05.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/097093 A1

(51) 国際特許分類⁷: C12N 15/11, C12Q 1/68, G01N 33/53, 33/566

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05294

(22) 国際出願日: 2002年5月30日 (30.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-162775 2001年5月30日 (30.05.2001) JP
特願2001-255226 2001年8月24日 (24.08.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 千葉県(CHIBA-PREFECTURE) [JP/IP]; 〒260-8667 千葉県千葉市中央区市場町1番1号 Chiba (JP). 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/IP]; 〒841-0017 佐賀県 烏栖市 田代大官町408 Saga (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 中川原章 (NAKAGAWARA,Akira) [JP/IP]; 〒260-0801 千葉県 千葉市中央区 仁戸名町666-2 千葉県がんセンター内 Chiba (JP).

(74) 代理人: 長谷川芳樹, 外 (HASEGAWA,Yoshiki et al.); 〒104-0061 東京都 中央区 銀座二丁目6番12号 大倉本館 創英國際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特

[続葉有]

(54) Title: NUCLEIC ACIDS ISOLATED IN NEUROBLASTOMA

(54) 発明の名称: 神経芽細胞腫において単離された核酸

(57) Abstract: Nucleic acids each comprising a base sequences represented by one of the base sequences SEQ ID NOS:1 to 69 in Sequence Listing, characterized by showing enhanced expression in a human neuroblastoma with the poor prognosis, in comparison between human neuroblastomas with the good and poor prognosis; nucleic acids characterized by comprising a base sequence which is a part of the above base sequences; and nucleic acids characterized by being hybridizable with a base sequence complementary thereto under stringent conditions are isolated. Thus, gene sequences relating to the good/poor prognosis of neuroblastoma are clarified, which enables the provision of genetic data and diagnosis of the prognosis.

(57) 要約:

予後良好および不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強していることを特徴とする配列表の配列番号1から69のうちのいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸、それらのいずれかの塩基配列の一部からなることを特徴とする核酸、またはそれらの相補的な塩基配列とストリンジエントな条件下でハイブリダイズすることを特徴とする単離された核酸が開示された。それにより神経芽細胞腫の予後良不良に関係する遺伝子配列が明らかとなり、その遺伝子情報の提供および予後良不良に関する診断が可能となった。

WO 02/097093 A1

WO 02/097093 A1



許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明細書

神経芽細胞腫において単離された核酸

技術分野

本発明は、予後良好な、および不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強していることを特徴とする核酸に関する。

背景技術

(腫瘍形成と遺伝子)

個々の腫瘍にはそれぞれの個性があり、発がんの基本的な原理は同じであっても、その生物学的特性は必ずしも同じではない。近年、がんの分子生物学や分子遺伝学が急速に進歩し、発がんやいわゆる腫瘍細胞のバイオロジーが遺伝子レベルで説明できるようになってきた。

(神経芽細胞腫)

神経芽細胞腫は末梢交感神経系細胞に由来する交感神経節細胞と副腎髓質細胞から発生する小児癌である。この交感神経系細胞は発生初期の神経堤細胞が腹側へ遊走し、いわゆる交感神経節が形成される場所で分化成熟したものである。その一部の細胞はさらに副腎部へ遊走し、先に形成されつつある副腎皮質を貫通して髓質部に達し、そこで髓質を形成する。神経堤細胞はほかの末梢神経細胞の起源ともなっており、後根神経節(知覚神経)、皮膚の色素細胞、甲状腺C細胞、肺細胞の一部、腸管神経節細胞などへ分化する。

(神経芽細胞腫の予後)

神経芽細胞腫は多彩な臨床像を示すことが特徴である(中川原:神経芽腫の発生とその分子機構 小児内科 30, 143 1998)。例えば、1歳未満で発症する神経芽細胞腫は非常に予後が良く、大部分が分化や細胞死を起こして自然退縮する。現在、広く実施されている生後6か月

時の尿のマススクリーニングで陽性となる神経芽細胞腫の多くは、この自然退縮を起こしやすいものに属する。一方、1歳以上で発症する神経芽細胞腫は悪性度が高く、多くの場合、治療に抵抗して患児を死に至らしめる。1歳以上の悪性度の高い神経芽細胞腫は体細胞突然変異 (Somatic mutation) が起こり、モノクローナルであるのに對し、自然退縮する神経芽細胞腫では生殖細胞突然変異 (germline mutation) のみの遺伝子変異でとどまっているとの仮説もある (Knudson AG等: Regression of neuroblastoma IV-S: A genetic hypothesis. N Engl J Med 302, 1254 (1980))。

(神経芽細胞腫の予後を推定する遺伝子)

最近の分子生物学的研究の進展により、神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) の高親和性レセプターである Trk A の発現が分化と細胞死の制御に深くかかわっていることが明らかとなってきた (Nakagawara A. The NGF story and neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 31, 113 (1998))。Trk は神経栄養因子の高親和性受容体で、膜貫通型受容体であり、Trk-A、B、C の3つが主なものである。

Trk ファミリー受容体は、中枢神経および末梢神経系において、特異的な神経細胞の分化と生存維持に重要な役割を果たしている (中川原等: 神経芽細胞腫におけるニューロトロフィン受容体の発現と予後 小児外科 29: 425-432, 1997)。腫瘍細胞の生存や分化は Trk チロシンキナーゼや Ret チロシンキナーゼからのシグナルで制御されている。なかでも、Trk A 受容体の役割は最も重要で、予後良好

5

な神経芽細胞腫ではTrkBの発現が著しく高く、これからのシグナルが腫瘍細胞の生存・分化、または細胞死（アポトーシス）を強く制御している。一方、予後不良神経芽細胞腫では、TrkBの発現が著しく抑えられており、これに代わってTrkAあるいはRetからのシグナルが生存の促進という形で腫瘍の進展を助長している。

10

また、神経の癌遺伝子であるN-mycの増幅が神経芽細胞腫の予後に関連していることが明らかになってきた（中川原：脳・神経腫瘍の多段階発癌 Molecular Medicine 364, 366 (1999)）。この遺伝子は神経芽細胞腫で初めてクローニングされたが、正常細胞や予後良好な神経芽細胞腫では通常1倍体当たり1つしか存在しないのに対し、予後不良の神経芽細胞腫においては数十倍に増幅されるのが見つかった。

15

しかしながら、現在までに神経芽細胞腫に発現されている癌遺伝子はN-myc以外に知られておらず、その予後の良不良に関する遺伝子情報に関してもN-mycとTrkB以外についてはほとんど知られていなかった。

発明の開示

20

本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、神経芽細胞腫の予後良不良に関する遺伝子配列を明らかにし、その遺伝子情報の提供および予後良不良に関する診断を可能とすることを目的とする。

25

本発明者らは銳意研究した結果、ヒト神経芽細胞腫の予後を検定し、予後良好および予後不良の臨床組織の各々からcDNAライブラリーを作製することに成功した。この2種類のcDNAライブラリーから各々約2400クローンをクローニングし、神経芽細胞腫の予後の良悪によって分類した。

さらに本発明者は、分類された遺伝子のうち、いくつかで神経芽細胞腫の予後不良な臨床組織でのみ発現が増強している遺伝子を見いだした。

かかる知見に基づき、本発明者は少なくとも予後不良な臨床組織でのみ発現が増強している遺伝子を検出およびクローニングするための塩基配列情報を提供することを可能とした。

さらに、当該領域の塩基配列情報に基づき、予後同定の方法およびそのために使用可能な腫瘍マーカーを設計することを可能とする塩基配列情報を提供することを可能とし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、予後良好な、および不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強していることを特徴とする配列表の配列番号 1 から 6 9 のうちのいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸を提供することを目的とし、さらに、配列表の配列番号 1 から 6 9 に記載の塩基配列のうち、いずれかの塩基配列の一部からなる核酸を提供することを目的とする。また、上記核酸と、もしくはその相補的な核酸とストリンジエントな条件下でハイブリダイズすることを特徴とする単離された核酸を提供する。

本発明の核酸は、予後良好な、および不良な神経芽細胞腫の比較により、予後不良な神経芽細胞腫においてのみ発現の増強が認められたものであり、これらの核酸はヒト神経芽細胞腫の予後の診断に用いることができる特徴とする。その目的で特に好適な核酸は、配列表の配列番号 2 1 または配列番号 6 4 に記載の塩基配列からなる核酸、或いはその関連の核酸（塩基配列の一部からなる等）である。

また、本発明は、配列表の配列番号 1 から 6 9 に記載の塩基配列の一部または全部からなる核酸のうち少なくとも一つの核酸を含有することを特徴とする神経疾患検出用診断薬を提供する。このような腫瘍検出用診断薬としては、具体的には、例えば、前記核酸を用いて製造した D N

5

Aチップやマイクロアレイが挙げられる。そこで、本発明は、配列表の配列番号 1 から 6 9 に記載の塩基配列の一部または全部からなる核酸を複数個含むことを特徴とするマイクロアレイ用組成物をも提供する。このような組成物は、好ましくは全ての核酸（すなわち、各々が配列表の配列番号 1 から 6 9 に記載の塩基配列の一部または全部からなる計 6 9 個の核酸）を含む。

10

さらに、本発明に従えば、上記核酸と、もしくはその相補的な核酸とストリンジエントな条件下でハイブリダイズすることを特徴とする単離された核酸であって、D N A であるものも提供される。このような核酸（D N A）の一対からなるプライマーセットを有効成分とするヒト神経芽細胞腫の予後の診断キットもさらに提供される。

15

加えて、本発明は、神経芽細胞腫の臨床組織サンプルから配列表の配列番号 1 から 6 9 のうちいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸の有無を検出することを特徴とする、ヒト神経芽細胞腫の予後の診断方法を提供する。

図面の簡単な説明

図 1 は、半定量的 P C R による予後良好・不良ヒト神経芽細胞腫における遺伝子発現量の測定結果の一例を示す電気泳動写真に対応する図である。

20

図 2 は、新生マウス S C G ニューロン含む一次培養物の電子顕微鏡写真に対応する図である。

発明を実施するための最良の形態

25

本発明における「核酸」という用語は、例えばD N A、R N A、または誘導された活性なD N AもしくはR N Aでありうるポリヌクレオチドを指し、好ましくは、D N Aおよび／またはR N Aをいう。

「ストリンジエントな条件下でハイブリダイズする」という用語は、

2つの核酸断片が、サムブルックら (S a m b r o o k, J.) の「大腸菌におけるクローン遺伝子の発現 (E x p r e s s i o n o f c l o n e d g e n e s i n E . c o l i) 」(M o l e c u l a r C l o n i n g : A l a b o r a t o r y m a n u a l (1 9 8 9)) 5 C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y P r e s s , N e w Y o r k , U S A , 9 . 4 7 - 9 . 6 2 および 1 1 . 4 5 - 1 1 . 6 1 に記載されたハイブリダイゼーション条件下で、相互にハイブリダイズすることを意味する。

より具体的には、「ストリンジエントな条件」とは約 4 5 °C にて 6 . 0 10 × S S C でハイブリダイゼーションを行った後に、5 0 °C にて 2 . 0 × S S C で洗浄することを指す。ストリンジエンシーの選択のため、洗浄工程における塩濃度を、例えば低ストリンジエンシーとしての約 2 . 0 × S S C 、5 0 °C から、高ストリンジエンシーとしての約 0 . 2 × S S C 、5 0 °C まで選択することができる。さらに、洗浄工程の温度を低ストリンジエエンシー条件の室温、約 2 2 °C から、高ストリンジエンシー 15 条件の約 6 5 °C まで増大させることができる。

本明細書でいう「単離された」とは、組換えDNA技術により作成された場合は細胞物質、培養培地を実質的に含有せず、化学合成された場合には前駆体化学物質またはその他の化学物質を実質的に含まない、核酸またはポリペプチドを指す。また、本発明の核酸は、「単離された」と特記されていない場合でも、単離された核酸を指すものとする。 20

本明細書でいう「予後良好」とは、ヒト神経芽細胞腫のうち、腫瘍が限局して存在するか、または退縮や良性の交感神経節細胞腫になった状態を指し、N - m y c その他腫瘍マーカーから判断して、悪性度が低いと判断される。本発明の好適な実施の形態では、病期 1 または 2 、発症年齢が 1 歳未満、手術後 5 年以上再発なく生存し、臨床組織中に N - m 25

5 y_c の増幅が認められないものを予後良好としたが、このような特定の例には限定されない。また、本明細書で使用する「予後不良」とは、ヒト神経芽細胞腫のうち、腫瘍の進行が認められる状態を指し、 $N-m y_c$ その他腫瘍マーカーから判断して、悪性度が高いと判断されるものである。本発明の好適な実施の形態では、病期 4、発症年齢が 1 歳以上、手術後 3 年以内に死亡、臨床組織中に $N-m y_c$ の増幅が認められたものを予後不良としたが、このような特定の例には限定されない。

10 本発明の核酸は、ヒト神経芽細胞腫の臨床組織より見出されたものであり、かかる核酸は以下のようない特徴を有する。

15 神経芽細胞腫はヒトでは 2 種類しか知られていない神経細胞そのものの腫瘍の 1 つであり、そこで発現している遺伝子を解析することは、神経細胞のバイオロジーを理解する上で非常に大きな知見をもたらすものと考えられる。すなわち、脳や末梢神経から、部位特異的な均質な組織を得ることは極めて困難で、事実上不可能である。それに反し、神経芽細胞腫は末梢交感神経細胞に由来するほぼ均一な神経細胞集団（腫瘍化してはいるが）から成り、均質に発現している神経関連遺伝子が得られる可能性が高く、また神経芽細胞腫は癌であるため、神経発生の未熟な段階で発現している重要な遺伝子が多いことが特徴として挙げられる。

20 さらに、神経芽細胞腫は、予後のよいものと予後の不良なものとが臨床的、生物学的にはつきり分けられる。予後良好な神経芽細胞腫である癌細胞は増殖速度が極めて遅く、ある時点から自然退縮を始めることが特徴である。これまでの知見から、この自然退縮は、神経細胞の分化およびアポトーシス（神経細胞死）が起こっており、正常神経細胞の成熟段階で起こる分化とプログラム細胞死と非常によく似た現象が起こっているものであることが分かってきた。したがって、この腫瘍に発現している遺伝子を解析することは、神経の分化やアポトーシスに関連した重

要な情報を入手できる可能性が極めて高い。

さらに、予後不良な神経芽細胞腫は明らかに悪性増殖を続ける癌細胞からなる腫瘍である。したがって、神経細胞の増殖に関連した重要な遺伝子や、未分化な神経細胞で発現している遺伝子が多数存在する可能性が高い。つまり、予後良好な神経芽細胞腫で発現している遺伝子のプロファイルとは全く異なる遺伝子情報を入手する可能性が極めて高い。

一般的に神経細胞は、他の臓器由来の細胞と比較して、発現している遺伝子の種類が多いと言われている。神経芽細胞腫の細胞株（セルライン）は、予後不良の臨床組織由来であり、腫瘍化に伴い遺伝子発現のプロファイルが正常神経細胞と大きく変化しているものと考えられる。

また、神経芽細胞腫は小児由来の腫瘍であることも一つの特徴であり、後天的な因子の影響が非常に少ない可能性が高く、癌発生のメカニズムの解析とともに発生学的な情報を入手できる可能性が高いことが予想される。また、さらに驚くべきことに本発明に係る遺伝子または遺伝子断片の中に、ある特定の細胞周期にのみ発現を増強する遺伝子が含まれており、このことからも癌発生のメカニズムの解析および発生、分化に関する非常に有用な情報を入手できる可能性が高いことが予想される。

上記特徴を有し、上記情報を入手できる核酸は、ヒト神経芽細胞腫の臨床組織より得られ、配列表の配列番号1から69の塩基配列、またはその塩基配列の一部の塩基配列を有する。

さらに、ヒト神経芽細胞腫の予後良好なものと不良なものとの臨床組織における遺伝子発現量を比較した結果、配列番号1から69の塩基配列を有する核酸の全てにおいて非常に顕著な差が認められた。すなわち、これらの核酸は予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強されていた。従って、配列番号1から69の塩基配列は、上記の有用な遺伝子情報以外に、それらの塩基配列を有するDNAおよび／またはRNAを検出す

ることによって神経芽細胞腫の良不良を診断する腫瘍マーカーの情報としても利用可能である。

すなわち、本発明は、ヒト神経芽細胞腫およびそれに関連する様々な予後診断を以下の手段により実施可能とする。

5 (1) ハイブリダイゼーションに用いるプローブ

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸(以下、本発明の核酸ともいう)をハイブリダイゼーションのプローブとして使用することによって少なくともヒト神経芽細胞腫において発現している遺伝子を検出することが可能である。また、本発明の核酸をハイブリダイゼーションのプローブとして使用し様々な腫瘍、正常組織における遺伝子発現を調べることで、遺伝子発現の分布を同定することも可能である。

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸をハイブリダイゼーションのプローブとして使用する場合、ハイブリダイゼーション法自身については特に限定されない。好適な方法としては、例えばノザンハイブリダイゼーション、サザンハイブリダイゼーション、コロニーハイブリダイゼーション、ドットハイブリダイゼーション、Fluorescence in situ hybridization (FISH)、in situ hybridization (ISH)、DNAチップ法、マイクロアレイ法、などが挙げられる。

前記ハイブリダイゼーションの1つの応用例として、本発明の核酸をノザンハイブリダイゼーションのプローブとして用い、検定したサンプル中においてmRNAの長さを測定することや、遺伝子発現を定量的に検出することが可能である。

また、本発明の核酸をサザンハイブリダイゼーションのプローブとして用いる場合は、検定したサンプルのゲノムDNA中の、当該塩基配列

の有無を検出することが可能である。

また、本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸をFluorescence in situ hybridization (FISH) のプローブとして用いることで、遺伝子の染色体上の位置を同定することも可能である。

また、本発明の核酸をin situ hybridization (ISH) のプローブとして用いることでその遺伝子の発現の組織分布を同定することも可能である。

本発明の核酸をハイブリダイゼーション用プローブとして使用する場合は、少なくとも40個の核酸残基の長さが必要であり、本発明に係る遺伝子配列のうち、40個以上の連続した残基を有する核酸が好ましく用いられる。さらに好ましくは、60個以上の核酸残基をもつものが用いられる。

当業者には、核酸プローブ技法は周知であり、個々の長さの本発明に係るプローブと目的とするポリヌクレオチドとの適当なハイブリダイズ条件は容易に決定される。種々の長さを含むプローブに対し至適であるハイブリダイズ条件を得るためのこのような操作は当業者では周知であり、例えばサンブルックら、「分子クローニング：実験手法 (Molecular Cloning: A Laboratory Manual)、第2版、コールドスプリングハーバー (1989)」が参考される。

好ましくは、本発明のプローブは、容易に検出されるように標識される。検出可能な標識は、目視によって、または機器を用いるかのいずれかによって検出され得るいかなる種類、部分であってもよい。通常使用される検出可能な標識は、例えば、³²P、¹⁴C、¹²⁵I、³H、³⁵S等の放射性標識である。ビオチン標識ヌクレオチドは、ニックトランスレーション、化学的および酵素的手段等によって、DNAまたはRNAに組み込

5

むことができる。ビオチン標識されたプローブは、アビジン／ストレプトアビジン、蛍光標識剤、酵素、金コロイド複合体等などの標識手段を使用したハイブリダイゼーションの後検出される。核酸はタンパク質と結合させることによって標識されてもよい。また、放射性または蛍光ヒストン一本鎖結合タンパク質に架橋された核酸を使用してもよい。

(2) PCR法に用いるプライマー

10

遺伝子を検出する方法には他にも、本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸であるDNAをプライマーとしてPolymerase Chain Reaction (PCR) 法を用いることにより可能である。例えば、検定したいサンプルからRNAを抽出しRT-PCR法により遺伝子発現を半定量的に測定することが可能である。このような方法は当事者にとって周知の方法によって行われるが、例えばMolecular Cloning A LABORATORY MANUAL (T. Maniatis著: Cold Spring Harbor Laboratory Press社)、遺伝子病入門 (高久史磨著: 南江堂) を参照して行うことができる。

15

20

本発明の核酸であるDNAをPCR用プライマーとして使用する場合は、10個から60個の塩基の長さが必要であり、本発明に係る遺伝子配列のうち、10個から60個の連続した塩基を有する核酸が好ましく用いられる。さらに好ましくは、15個から30個の塩基をもつものが用いられる。また一般的には、プライマー配列中のGC含量が40%から60%が好ましい。さらに、増幅に用いる2つのプライマー間のTm値に差がないことが望まれる。またプライマーの3'末端でアニールせず、プライマー内で2次構造をとらないことが望ましい。

25

(3) 核酸のスクリーニング

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸

を使用することによって様々な組織や細胞で発現している遺伝子発現の分布を検出することが可能である。例えば、本発明の核酸をハイブリダイゼーションのプローブ、またはP C Rのプライマーとして使用することによって、遺伝子発現の分布を検出することが可能である。

5 またD N Aチップ、マイクロアレイ等を用いても遺伝子発現の分布を検出することが可能である。すなわち本発明の核酸を直接チップ、アレイ上に張り付けることが出来る。そこに細胞から抽出したR N Aを蛍光物質などでラベルし、ハイブリダイズさせ、その遺伝子がどの様な細胞で高発現しているかを解析することが可能である。またチップ、アレイ上に張り付けるD N Aは本発明の核酸を用いたP C Rの反応産物であっても良い。チップ、アレイ上に核酸を張り付ける方法の一例は、例えば、H e 1 1 e r ら米国特許第5 6 0 5 6 6 2号に記載されている。

10 上記技術を用い、本発明において開示された塩基配列の一部または全部からなる核酸のうち少なくとも一つを用いて診断薬として使用することが可能である。近年、ある疾患に罹患しやすいまたはしにくい、特定の薬剤が効くまたは効かないということが、個々人が持つ遺伝子情報によって支配されているということが明らかになりつつあるが、前記核酸を用いて製造したD N Aチップやマイクロアレイ等を使用することにより、被験者における疾患と前記核酸との因果関係が明らかとなり、当該疾患の診断が可能となるばかりか、投与すべき薬剤の選択が可能となる。特に、D N Aチップやマイクロアレイによる検出結果を投与すべき薬剤の選択の指標とするには、本発明の核酸のうち一つの核酸の発現量を検討するばかりでなく、二個以上の核酸の発現量を相対的に比較・検討し投与すべき薬剤の選択を行うことができ、より正確な判断が可能となる。

15 ここで、前記疾患としては本発明にかかる核酸で診断可能な疾患であれば特に制限はないが、神経疾患であることが好ましく、神経芽細胞腫で

あることがより好ましい。

(4) DNAのクローニング

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸を使用することによって少なくともヒト神経芽細胞腫において発現している遺伝子をクローニングすることが可能である。例えば、本発明の核酸をノザンハイブリダイゼーションのプローブ、コロニーハイブリダイゼーションのプローブまたはPCRのプライマーとして使用し、本発明において開示された塩基配列の一部、または全部を含む遺伝子をクローニングすることが可能である。クローニング可能な遺伝子としては特に、予後不良な神経芽細胞腫と予後不良な神経芽細胞腫で発現量に差がある遺伝子、他の組織や癌細胞での発現様式とは異なって発現している遺伝子、細胞周期依存的に発現している遺伝子、神経分化に伴って誘導される遺伝子、癌遺伝子または癌抑制遺伝子によって発現が制御される遺伝子等が挙げられる。

(5) 腫瘍の予後同定の方法およびそのために使用可能な腫瘍マーカー

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸をハイブリダイゼーションのプローブ、またはPCRのプライマーとして使用し、試料細胞中の遺伝子発現の増強の有無を調べることにより、予後同定が可能である。遺伝子発現の増強の有無を調べるには、例えば本発明により開示された塩基配列の任意の配列からなる核酸とハイブリダイズし得る核酸（プローブ）を使用する全ての方法が提供される。すなわち試料細胞中にプローブとハイブリダイズする核酸の量が増強する場合、予後が不良であると診断することが可能である。またPCRのプライマーとして使用する場合は、例えば、検定したいサンプルからRNAを抽出しRT-PCR法により遺伝子発現を半定量的に測定すること

が可能である。

(6) アンチセンスオリゴヌクレオチド

本発明の別の実施態様では、本発明に係る塩基配列を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびアンチセンスオリゴヌクレオチドが提供される。本発明を実施する際に考慮されるように、本発明に係る塩基配列に対応するRNAに結合して、それによりRNAの合成を阻止することができるそのようなアンチセンスオリゴヌクレオチド、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドは容易に調製できる。

(7) 遺伝子治療

本発明の別の態様では、遺伝子治療に用いられる治療用遺伝子が提供される。本発明を実施する際に考慮されるように、本発明に係る遺伝子を遺伝子運搬に使用されるベクターに導入して、任意の発現プロモーターにより導入遺伝子を発現させ、例えば癌の遺伝子治療に用いることができる。

1. ベクター

導入されうるウイルスベクターは、DNAまたはRNAウイルスをもとに作製できる。M o M L Vベクター、ヘルペスウイルスベクター、アデノウイルスベクター、AAVベクター、H I Vベクター、S I Vベクター、センダイウイルスベクター等のいかなるウイルスベクターであっても良い。また、ウイルスベクターの構成タンパク質群のうち1つ以上を、異種ウイルスの構成タンパク質に置換する、もしくは、遺伝子情報を構成する塩基配列のうち一部を異種ウイルスの塩基配列に置換する、シードタイプ型のウイルスベクターも本発明に使用できる。例えば、H I Vの外皮タンパク質であるE n vタンパク質を、小水痘性口内炎ウイルス (V e s i c u l a r s t o m a t i t i s V i r u s : V S V) の外皮タンパク質であるV S V-Gタンパク質に置換したシード

ドタイプウイルスベクターが挙げられる (N a l d i n i L 等 : S c i e n c e 2 7 2 2 6 3 - (1 9 9 6)) 。さらに、治療効果を持つウイルスであれば、ヒト以外の宿主域を持つウイルスもウイルスベクターとして使用可能である。ウイルス以外のベクターとしてはリン酸カルシウムと核酸の複合体、リポソーム、カチオン脂質複合体、センダイウイルスリポソーム、ポリカチオンを主鎖とする高分子キャリアー等が使用可能である。さらに遺伝子導入系としてはエレクトロポレーション、遺伝子銃等も使用可能である。

2. 発現プロモーター

さらに、薬物遺伝子に用いられる発現カセットは、標的細胞内で遺伝子を発現させることができるものであれば、特に制限されることなく何でも用いることができる。当業者はそのような発現カセットを容易に選択することができる。好ましくは、動物由来の細胞内で遺伝子発現が可能な発現カセットであり、より好ましくは、哺乳類由来の細胞内で遺伝子発現が可能な発現カセットであり、特に好ましくは、ヒト由来の細胞内で遺伝子発現が可能な発現カセットである。発現カセットに用いられる遺伝子プロモーターは、例えばアデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、シミアンウイルス 4 0 、ラウス肉腫ウイルス、単純ヘルペスウイルス、マウス白血病ウイルス、シンビスウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、パピローマウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス、J Cウイルス、パルボウイルス B 1 9 、ポリオウイルス等のウイルス由来のプロモーター、アルブミン、S R α 、熱ショック蛋白、エロングーション因子等の哺乳類由来のプロモーター、C A G プロモーター等のキメラ型プロモーター、テトラサイクリン、ステロイド等によって発現が誘導されるプロモーターを含む。

(実施例)

以下、実施例および製造例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

(製造例 1) ヒト神経芽細胞腫からの c D N A の構築5 1. サンプル入手

ヒト神経芽細胞腫のサンプルを手術摘出直後に準無菌的に凍結し、その後 -80°C に保存した。

10 2. 予後不良サンプルの選別

上記 1 で得られたサンプルについて予後の検定を以下の指標をもとに行つた。

予後良好：

- ・病期 1 または 2
- ・発症年齢が 1 歳未満
- ・手術後 5 年以上再発なく生存
- ・N-m y c の増幅なし

予後不良：

- ・病期 4
- ・発症年齢が 1 歳以上
- ・手術後 3 年以内に死亡
- ・N-m y c 増幅あり

このうち N-m y c 増幅は以下のように確かめた。すなわち、実施例 1 にて得られた臨床組織を剃刀で細かく切断し、5 ml の T E N バッファ - (50 mM Tris - H C L (p H = 8.0) / 1 mM E D T A / 100 mM N a C l) を加え良くホモジナイズした。この混合液に 750 μl の S D S (10%)、125 μl の p r o t e i n a s e K (20 mg / ml) を加え、軽く混和し 50°C で 8 時間放置した。その

後、フェノール・クロロホルム処理を行い、最後にエタノール沈殿により、ゲノムDNAを精製した。5 μ g の得られたゲノムDNAを制限酵素EcoRI (NEB社製) で完全に消化し、N-mycのプローブを用いてサザンハイブリダイゼーションによりN-myc増幅を調べた。

5. 予後不良なヒト神経芽細胞腫の臨床組織からmRNAの調製

上記2において予後不良であると判断されたヒト神経芽細胞腫の臨床組織2-3 gをTotal RNA Extraction Kit (QIAGEN社製) 用いてトータルRNAを抽出した。抽出したトータルRNAをオリゴdTセルロースカラム (Collaborative社製) を用いてpoly A構造を有するmRNAのプールを精製した。

10. mRNAの脱リン酸化

上記3において調製した100-200 μ g のmRNAのプールを6.7.3 μ lの0.1%ジエチルピロカーボネート (DEPC) を含む蒸留滅菌水に溶解させ、20 μ lの5×BAPバッファー (Tris-HCl (500 mM, pH = 7.0) / メルカプトエタノール (50 mM))、2.7 μ lのRNasin (40 unit/ μ l: Promega社製)、10 μ lのBAP (0.25 unit/ μ l、バクテリア由来アルカリフォスファターゼ: 宝酒造社製) を加えた。この混合液を37°Cで1時間反応させ、mRNAの5'末端の脱リン酸化処理を行った。その後、フェノール・クロロホルム処理を2回行い、最後にエタノール沈殿により、脱リン酸化mRNAのプールを精製した。

20. 脱リン酸化mRNAの脱キヤップ処理

上記4において調製した脱リン酸化mRNAのプールの全量を7.5.3 μ lの0.1%DEPCを含む蒸留滅菌水に溶解させ20 μ lの5×TAPバッファー (酢酸ナトリウム (250 mM, pH = 5.5) / メルカプトエタノール (50 mM)、EDTA (5 mM, pH = 8.0)、

2. 7 μ l の RNasin (40 units/ μ l)、2 μ l の TAP (tobacco acid pyrophosphatase: 20 units/ μ l)) を加えた。この混合液を 37°C で 1 時間反応させ、脱リン酸化 mRNA の 5' 末端の脱キャップ処理を行った。この際キャップ構造を持たない不完全長の脱リン酸化 mRNA は脱キャップ処理されず 5' 末端は脱リン酸化された状態に留まる。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿により、脱キャップ mRNA のプールを精製した。

6. オリゴキャップ mRNA の調製

上記 5 において調製した脱キャップ mRNA のプールの全量を 1 1 μ l の 0.1% DEPC を含む蒸留滅菌水に溶解させ、4 μ l の 5' - オリゴ RNA (5' - AGCAUCGAGUCGGCCUUGGCCUA CUGG - 3' : 100 ng/ μ l)、10 μ l の 10 \times 1 ligation バッファー (Tris-HCl (500 mM, pH = 7.0) / メルカプトエタノール (100 mM))、10 μ l の 塩化マグネシウム (50 mM)、2.5 μ l の ATP (24 mM)、2.5 μ l の RNasin (40 units/ μ l)、10 μ l の T4 RNA ligase (25 units/ μ l : 宝酒造社製)、50 μ l の ポリエチレングリコール (50% w/v, PEG 8000 : シグマ社製) を加えた。この混合液を 20°C で 3 時間反応させ、脱キャップ mRNA の 5' 末端に 5' - オリゴ RNA を連結した。この際キャップ構造を持たない不完全長の脱リン酸化 mRNA は、5' - オリゴ RNA が連結されない。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿により、オリゴキャップ mRNA のプールを精製した。

7. オリゴキャップ mRNA からの DNA 除去

上記 6 において調製したオリゴキャップ mRNA のプールを 70.3

5 μ 1 の 0. 1 % D E P C を含む蒸留滅菌水に溶解させ 4 μ 1 の Tris - HCl (1 M, pH = 7. 0)、5. 0 μ 1 の DTT (0. 1 M)、16 μ 1 の塩化マグネシウム (50 mM)、2. 7 μ 1 の RNasin (40 units/ μ 1)、2 μ 1 の DNase I (5 units/ μ 1: 宝酒造社製) を加えた。この混合液を 37 °C で 10 分間反応させ、余分な DNA を分解した。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿、カラム精製 (S-400 HR: ファルマシアバイオテック社製) により、DNA (-) オリゴキャップ mRNA のプールを精製した。

8. 1st strand cDNA の調製

10 上記 7 において調製した DNA (-) オリゴキャップ mRNA のプールを Super Script III (ライフテックオリエンタル社製キット) を用いて逆転写し、1st strand cDNA のプールを得た。DNA (-) オリゴキャップ mRNA のプールを 21 μ 1 の滅菌蒸留水に溶解させ、10 μ 1 の 10 × First Strand バッファー (キット付属品)、8 μ 1 の dNTP mix (5 mM、キット付属品)、6 μ 1 の DTT (0. 1 M、キット付属品)、2. 5 μ 1 のオリゴ-dT アダプタープライマー (5 pmol/ μ 1, 5' - GCGGCC TGAAGACGGCC TATG TG GCC TTTTTTTTTT TTTT - 3')、2. 0 μ 1 の RNasin (40 units/ μ 1)、2 μ 1 の Super Script III RTase (キット付属品) を加えた。この混合液を 42 °C で 3 時間反応させ、逆転写反応を行った。その後、フェノール・クロロホルム処理、アルカリ処理、中和処理にて全ての RNA を分解し、エタノール沈殿で精製した。

9. 2nd strand cDNA の調製

25 上記 8 で調製した 1st strand cDNA のプールを Gene Amp (パーキンエルマー社製キット) を用いて PCR にて増幅を

行つた。1st strand cDNAのプールを52.4μlの滅菌蒸留水に溶解させ、30μlの3.3×Reactionバッファー(キット付属品)、8μlのdNTP mix(2.5mM、キット付属品)、4.4μlの酢酸マグネシウム(25mM、キット付属品)、1.6μlのプライマーF(10pmol/μl、5'-AGC AT CGA GTC GGC CCT TGT TG-3')、1.6μlのプライマーR(10pmol/μl、5'-GCG CTG AAG ACG GGC TAT GT-3')、2μlのrTth(キット付属品)を加えた。この混合液に、100μlのミネラルオイルを静かに加え重層した。この反応液を94℃で5分間変性させた後、94℃、1分間・52℃、1分間・72℃、10分間を1サイクルとして12サイクル繰り返し、さらに72℃で10分間放置しPCR反応を行つた。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿で精製し2nd strand cDNAのプールを得た。

10. 2nd strand cDNAのSfi I処理

上記9で調製した2nd strand cDNAのプールを87μlの滅菌蒸留水に溶解させ、10×NEBバッファー(NEB社製)、100×BSA(ウシ血清アルブミン、NEB社製)、2μlのSfi I(制限酵素、20units/μl、NEB社製)を加えた。この混合液を50℃で一晩反応させ、Sfi Iによる制限酵素処理を行つた。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿で精製し両末端がSfi I処理されたcDNAのプールを得た。

11. Sfi I処理されたcDNAのサイズ分画

上記10で調製したSfi I処理されたcDNAのプールを1%のアガロースゲルで電気泳動し、2kb以上の分画をGene clean II(Bio 101社製)を用いて精製した。精製したcDNAのプ

ールは 100 μ l の滅菌蒸留水に溶解させ、37 °Cで 6 時間放置した。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿で精製し長鎖 cDNA のプールを得た。

12. cDNA ライブライリーの調製

上記 11 で調製した長鎖 cDNA のプールを DNA Ligation kit ver. 1 (宝酒造社製キット) を用いてクローニングベクターである pME18S-FL3 (東京大学医科学研究所 菅野純夫先生より供与) にライゲーションを行った。長鎖 cDNA のプールを 8 μ l の滅菌蒸留水に溶解させ、あらかじめ制限酵素 DraIII で処理された 1 μ l の pME18S-FL3、80 μ l の Solution A (キット付属品)、10 μ l の Solution B (キット付属品) を加え、16 °Cで 3 時間反応させた。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿で精製し cDNA ライブライリーを得た。

(実施例 1) 大腸菌へのトランスフォーメーション

製造例 1 で調製した cDNA ライブライリーを大腸菌 (TOP-10 : Invitrogen 社製) にトランスフォーメーションした。cDNA ライブライリーを 10 μ l の滅菌蒸留水に溶解し、TOP-10 に混合した。その後、氷上にて 30 分間、40 °Cで 1 分間、氷上で 5 分間インキュベートした。500 μ l の SOB 培地を加え、37 °Cで 60 分間振盪培養した。アンピシリンを含む寒天培地上に適量づつ播種し、37 °C で一昼夜培養して、大腸菌クローンを得た。

得られた寒天培地上の大腸菌クローンを、爪楊枝にて拾い上げ、96 穴プレートに準備した 120 μ l の LB 培地中に懸濁させた。この 96 穴プレートを 37 °C で一晩静置し、大腸菌の培養を行った。その後 60 % グリセロール溶液を 72 μ l 加え、-20 °C で保存した (グリセロールストック)。

(実施例 2) 塩基配列の決定

1. プラスミドの調製

実施例 1 で調製した $10 \mu l$ のグリセロールストックを $15 ml$ の遠心チューブに移し、 $3 ml$ の LB 培地、 $50 \mu g / ml$ のアンピシリン加え、 $37^\circ C$ で一晩振盪し大腸菌の培養を行った。その後、Q I A G E N 社の Q I A p r e p S p i n M i n i p r e p K i t を用いて大腸菌からプラスミド DNA を抽出、精製した。

2. 両末端シークエンスの解析

上記 1 で調製したプラスミド DNA を DNA S e q u e n c i n g K i t (A B I 社製キット) を用いて両末端のシークエンスを決定した。

$600 ng$ のプラスミド DNA、 $8 \mu l$ のプレミックス(キット付属品)、 $3.2 pmol$ のプライマーを混合し滅菌蒸留水で合計 $20 \mu l$ になるように調製した。この混合液を $96^\circ C$ で 2 分間変性させた後、 $96^\circ C$ 、 10 秒間・ $50^\circ C$ 、 5 秒間・ $60^\circ C$ 、 4 分間を 1 サイクルとして 25 サイクル繰り返し反応を行った。その後エタノール沈殿で精製した。変性条件下でポリアクリルアミドゲルにて電気泳動を行い、配列解析を行った。解析には A B I 377 (A B I 社製) を用いた。

(実施例 3) データベースを用いたホモロジー検索

実施例 2 で両末端シークエンスを解析したサンプルについてインターネットを介した DNA 配列のホモロジー検索を行った。ホモロジー検索には N C B I (N a t i o n a l C e n t e r o f B i o t e c h n o l o g y I n f o r m a t i o n U S A) の B L A S T を用いた。

(実施例 4) 半定量的 PCR による予後良好・不良ヒト神経芽細胞腫での遺伝子発現量の測定

実施例 3 で得られた、遺伝子の一部から、P C R プライマーを合成し、

ヒト神経芽細胞腫の予後良好・不良の臨床組織で発現量を比較定量した。実施例1で示した方法でヒト神経芽細胞腫の臨床組織よりmRNAを抽出し、rTaq（宝酒造社製）を用いてPCR反応を行った。5μlの滅菌蒸留水、2μlのmRNA、1μlの10×rTaqバッファー、5μlの2mM dNTPs、各々0.5μlの合成プライマーセット、0.5μlのrTaqを混合した。この混合液を95℃で2分間変性させた後、95℃、15秒間・55℃、15秒間・72℃、20秒間を1サイクルとして35サイクル繰り返し、さらに72℃で6分間放置しPCR反応を行った。この反応液を1%のアガロースゲルで電気泳動した。半定量的PCRによる予後良好・不良ヒト神経芽細胞腫での遺伝子発現量の測定結果の一例を図1に示す。なお、図1中の各レーンの説明は以下のとおりである。

レーン1～8：予後良好神経芽細胞腫臨床サンプルにおける配列表の配列番号21に記載の塩基配列からなる核酸に対応する遺伝子の発現

レーン9～16：予後不良神経芽細胞腫臨床サンプルにおける配列表の配列番号21に記載の塩基配列からなる核酸に対応する遺伝子の発現

レーン17～24：予後良好神経芽細胞腫臨床サンプルにおけるGAPDHの発現

レーン25～32：予後不良神経芽細胞腫臨床サンプルにおけるGAPDHの発現。

この結果、配列番号1から69の塩基配列においては、予後不良ヒト神経芽細胞腫でのみ発現量が増強する核酸が確認された。

(実施例5) マウス上頸神経節細胞におけるNGF調節アポトーシスにより発現量が変化する遺伝子群

ヒト神経芽細胞で抗分裂剤（例えば、ネオカルジノスタチン）により誘導されるアポトーシスに対して、NGF（神経成長因子）が保護作用

を呈することが知られている (Cortazzo MH, J. Neuropathol. Exp. Neurol., 16, 3895-3899 (1996))。この作用は、p 75 に NGF が結合して、アポトーシスを抑制するためであると考えられている。また、臨床段階での神経芽腫の退縮（予後良性化）は、腫瘍細胞でのアポトーシスと関連があるとの指摘もある。

そこで、神経芽腫細胞中のアポトーシス関連遺伝子を同定する目的で、マウス上頸神経節細胞における NGF 調節アポトーシスにより発現量が変化する遺伝子群を調べた。

まず、0～1日齢 C57BL/6J マウス 7～10 匹から上頸神経節細胞 (SCG ニューロン) を分離した。24 ウェル細胞培養用プレートに 1 ウェル当たり約 $1 \sim 2 \times 10^4$ 個の細胞を 7 ウェル培養することにした。さらに、約 $1 \sim 2 \times 10^4$ 個の細胞から RNA を回収した (0 日対照)。

前記 7 ウェルの細胞に NGF (5 mg/m1) を添加した培養液を 5 日間、培養した後、1 ウェルの細胞から RNA を回収した (+NGF、5 日後)。6 ウェルの各 3 ウェルの培養液を NGF (5 mg/m1) または抗 NGF 抗体 (1%) を添加した培養液で、交換して、それぞれ 12、24、48 時間培養した。一部のサンプルについては、NGF を添加した場合と抗 NGF 抗体を添加した場合の形態学的な相違を確認するために、細胞を電子顕微鏡で観察した。この結果を図 2 に示す。NGF を添加した細胞では、NGF 誘導分化が見られたが、抗 NGF 抗体を添加した細胞ではアポトーシスが見られた。抗 NGF 抗体による NGF 除去 (NGF depletion) の結果、アポトーシスが誘導されたことが明らかである。上記の 12、24、48 時間培養後の各ウェルの細胞から RNA を回収した。これらのサンプルを +NGF 12hrs、+NGF 24hrs、+NGF 48hrs、-NGF 12hrs、-NGF 24hrs、および -NGF 48hrs

と表示することにする。

上記のようにして、約 160 匹のマウスから得た各処理細胞の RNA をエタノール沈殿法で濃縮して、1 μ g の RNA から逆転写酵素を用いて、c DNA を合成した。これら c DNA をテンプレートとして、PCR により遺伝子の発現量の比較を行った。ここで使用したプライマーは、ヒト神経芽細胞で見出される遺伝子を基に検索したマウスの相同遺伝子から作成した。発現比較に使用したプライマーの塩基配列を比較のターゲットとなる遺伝子の識別番号 (ID) と共に表にまとめたものが、表 1 である。

表 1

プライマー名	プライマー配列	プライマー名	プライマー配列
nbl-a00031m-F3	TCAGAAGGCTTCGAGACTG	nbl-a00031m-R3	GCAGATACTTGTCAAAGGT
nbl-a00100m-f	GTTGAGCCCTAACATCCACA	nbl-a00100m-r	AGCCCGTAAGCCATCAATC
nbl-a00115m-F3	ATCATGGTGAAGGCAAGTC	nbl-a00115m-R3	CATAATTTCCACGTGTTGTG
nbl-a00116m-F3	AGAGGTTAGCCCTGAGACAG	nbl-a00116m-R3	TCTATGCTTCAGCAGGTAC
nbl-a00124m-F3	CCCTTATATTAGAACGTGGC	nbl-a00124m-R3	TAGGTTTCAGGACTTGG
nbl-a00144m-F	GCAGGATAGCAACCTTGACA	nbl-a00144m-R	ATGCATGCTTTCGTTGTTTC
nbl-a00150m-2f	CACCCCTGGAGAACACAAACTC	nbl-a00150m-2r	ATGCCGTCATCTTCATCAC
nbl-a00170m-F3	ACATGAATCTGGGTGAC	nbl-a00170m-R3	TCAATGCCCTGACCTTCCTC
nbl-a00204m-F3	AAGCATTGAAGTAACAAACG	nbl-a00204m-R3	TGCATTTACATATGAGAGC
nbl-a00225m-F2	TATAGAACGTGGCCCTCCA	nbl-a00225m-R2	TCGGGACTAGCAGCACAGAA
nbl-a00301m-F3	TAACACAGCAACCTAACAG	nbl-a00301m-R3	ACTAGAACTAGACCTTCCTT
nbl-a00315m-F	AACTGCGCAAGAACAGGTC	nbl-a00315m-R	AGCAGAACGACGTCAGTAAGG
nbl-a00402m-F2	TGACCCAGAAATGAGACATGG	nbl-a00402m-R2	GTAGAGAGGTGACACGGTGA
nbl-a00433m-F3	CCGAAGGGTGAAGGCGTC	nbl-a00433m-R3	AAGGCTGGAGCTTGTGG
nbl-a00437m-F3	AGAACGGTGTAAATTAGAGA	nbl-a00437m-R3	GTATCAGCAAGCTCGAAATA
nbl-a00537m-F3	TTTATATTAGACCTGGCC	nbl-a00537m-R3	AGGACTTGGTAGCTTCCTGG
nbl-a00551m-F	AAATTTAAAGGCAAGGATACACAC	nbl-a00551m-R	AAGGAGAGGTAGCATTTATGTG
or100660m-f	GGCATCCCTCATCTCCCTAGA	or100660m-R	TCTGAAGCAGTTGCGAACAC
nbl-a00761m-f	TGGTCAACCTCTCCCTCCT	nbl-a00761m-r	CTTCACCTGTTGGTTTTCT
nbl-a00831m-F3	TGGGAAATCAGACCTGCGATC	nbl-a00831m-R3	ACGAGCTGACCCCTGAAATGTG
nbl-a00908m-2f	CGTGGCAACACCTTTTATC	nbl-a00908m-2r	ACACGGCAATGGGTTTGT
nbl-a02874m-f	TGAGGAGTTGAATGCTGACCT	nbl-a02874m-r	CATCGGGGTTAATGCTCTTG
nbl-a03086m-f	ACTTGTCTATGTCGTCCTC	nbl-a03086m-r	CGCAGAGCCCTGGTAATCTTC
nbl-a03113m-F	CTCAAGAACGACCAAGG	nbl-a03113m-r	CTGATGCTGAGGAGCTGACA
nbl-a03199m-f	GGCCACCAAGAGGGTAATG	nbl-a03199m-r	GTGCTGACCTAAGACCCAAAG
nbl-a03267m-f	CTGGCTTGGAGATGGTGATG	nbl-a03267m-r	TGAGTGCCTTGCATTTGTGG
nbl-a03646m-f	TACCTCTTCGGCTGATGG	nbl-a03646m-r	GCTTGGGCAGGATGAATG
nbl-a03755m-F	AGCCGATGAAGTGTCTGCTT	nbl-a03755m-R	RAGCCACAAAAGCAGGTAGG
nbl-a03771m-f	GCAGCAGATAAGGGACACAGA	nbl-a03771m-r	CAAGCATAATGCTCACACC
nbl-a03777m-F3	AGATTATTACCTGTAAGC	nbl-a03777m-R3	TTTCGACATGTCAGCACC
nbl-a03831m-f	GTGACCAAGCAAGGAAACACA	nbl-a03831m-r	GAGGATTCAGCCAGGAA
nbl-a03862m-F	GCATGGAGGAACCAATTAGG	nbl-a03862m-R	TGGCTCTAACCAAACCTT
nbl-a04021m-F2	ATGACCTGGCACTAGCTG	nbl-a04021m-R2	AACACATCTGCTGGCTTCCTG
nbl-a04137m-f	ACGACGACACTGACAAACAC	nbl-a04137m-r	GCTTACCTCCGACTCATCT
nbl-a04196m-f	CACCCATCTGTCGTTGGT	nbl-a04196m-r	GTGCTGAGGATGATGTTG
nbl-a04261m-2f	GTGTTTGGCACTACATCACCA	nbl-a04261m-2r	CGGGGTTTCCATTTTCAC
nbl-a04300m-f	TACAGTGGGAACCTGGCTTTG	nbl-a04300m-r	CAGGGTTGGTATGCAAGGAG
nbl-a04588m-f	AGCCATTACAGGTGGCAAGA	nbl-a10058m-r	GTTGGGTGATCTAGGAGGTAG
nbl-a10070m-F3	TAACAACTCTAGCACCATC	nbl-a10070m-R3	TACCTAGCAGAACAGAAC
nbl-a10071m-f	GTGGACACCAAGAATGCAA	nbl-a10071m-r	CAGCCAACCTGTGTTAAGAAGG
nbl-a10120m-F	CAGTGGCAGCTTGGAAAGTGT	nbl-a10120m-R	TCAAAGGCTGCGTGTCCTC
nbl-a10143m-F3	TTAGTGAAGTACAGGAGCTGG	nbl-a10143m-R3	ACTTAACCCAGACTGACCCAC
nbl-a10283m-F3	AGATGTTTAAAGGCCAAACC	nbl-a10283m-R3	TGGAGCCTCTTGGATCTC
nbl-a10300m-F3	AAACATCTGGTGGCAAGC	nbl-a10300m-R3	CTCATAGTAAACGACAAAC
nbl-a10314m-f	GCTTGGAGGACAGTGGAAAACCA	nbl-a10314m-r	TGGAGTGGAGGATGGAAAG
nbl-a10317m-2f	GGAGGGGACACAGGAGCTCTAC	nbl-a10317m-2r	AAGCTCCCTCTGGCTCAACA
nbl-a10329m-F	CCGAGATCTCTGCGCTCAT	nbl-a10329m-R	TGCTTGGCGCTCTCAACTCT
nbl-a10363m-F3	ATCTCTAGTGGCAATGAC	nbl-a10363m-R3	AGTCTTGGCTAACACTTTCAG
nbl-a10383m-f	CAGTGGGGTTGGTGTATCT	nbl-a10383m-r	TGAGGGTTGACCTTCCTGG
nbl-a10388m-F	TTCAGCAGGTCTAGCGCAAG	nbl-a10388m-R	RTGGAAGGTGCTGAAAGAAC
nbl-a10457m-F	GGCTTCTTGTCTGGAAAGC	nbl-a10457m-R	GGGTGAAGCAATTTCACAGG
nbl-a10485m-F	AAATGGCAGTTTGACTGTGG	nbl-a10485m-R	TGGGTGAGTTCTCCCTCAT
nbl-a10527m-F3	ATTAATCCCTGCACTTCAAG	nbl-a10527m-R3	AGTCCATTTCATACGCAAG
nbl-a10535m-F	TGGTCGTTGGGTGGATCT	nbl-a10535m-R	ATCTTGGCAACAGACAGT
nbl-a10545m-F	AGAGTCACCTGGGACCCCTTA	nbl-a10545m-R	AGCTCTAGCAGCACACAT
nbl-a10677m-f	CATAATCTCTGGCGCTCATC	nbl-a10677m-R	GTCCTGGTATTCTGGAGGTTT
nbl-a10687m-F3	ATCTCCCATGCACTGACTG	nbl-a10687m-R3	TGGCTTAACTGGTCATACAG
nbl-a10696m-f	TGATTCCTGCAAGGCAAGGT	nbl-a10696m-R	GATTCCTCCATTGACTGCT

プライマー名	プライマー配列	プライマー名	プライマー配列
nbla10988m-2f	AGCCTTGCTACCCTCTTC	nbla10988m-2r	GGCGAACACTCCTCTCGT
nbla11030m-F3	AAACCTCGTAAAAACCATGGC	nbla11030m-R3	AGCAGTGACTTGAGCATTTG
nbla11042m-2f	CGACACCTCTCATTGACAC	nbla11042m-2r	TCGGTCTCAATCCACACAC
nbla11051m-f	AGCACAAATTCCCCAGACAC	nbla11051m-r	CTGTAGCCCTTACTGTTTGACC
nbla11189m-F	CTGTGTTCTGATGCCAATGC	nbla11189m-R	TGCAACTTTGTCCACCAAGA
nbla11589m-F2	GGAGCTAGCCAAATGATCG	nbla11589m-R2	CTGGCCATCCTAGAGGGAGAA
nbla11882m-F	AATTTAAAAAGGCGGATATACAC	nbla11882m-R	AAAGAGAGGTAGGATTTATGTC
nbla11895m-F3	AATCTTCCCTCCCAACCCATG	nbla11895m-R3	TGACCCCTGCTGAAGGAAAGCG
nbla20001m-F2	CGCTGAATGTTGAACGAGTG	nbla20001m-R2	TGCACTTGAAGAGGGAACAC
nbla20019m-F1	CGGAGGTCAACATTGTTCC	nbla20019m-R1	GACGAGGACACAGACAGTGG
nbla20125m-F1	CTGGAAATCATCCAGGCITG	nbla20125m-R1	GCCTCCAGGATAACAGCACT
nbla20134m-F1	GTCTCAAGCAGCCAGCTG	nbla20134m-R1	CTTCAAGGGTCTGGTGTGATG
nbla20146m-F1	GGGACCACTAACCACTGAA	nbla20146m-R1	AAATGTCGACCCCTCTCTCA
nbla20181m-F1	CCAGGATGGAGTAGCCAAAGA	nbla20181m-R1	GCAGTGATCTCAGGTTTG
nbla20182m-F1	ACTGGGGAGGAATGGCTAGT	nbla20182m-R1	CTGGCTGGAGGAAAAGGAC
nbla20211m-F1	CTGAGGTGCTGATGATCTG	nbla20211m-R1	CCAAACTCTCTGCTCTCTCG
nbla20231m-F1	AGCAGTGTGGTGTGTTGGT	nbla20231m-R1	GCTTGTCTCATGGTTGACT
nbla20250m-F2	ACGAGGACCAAGGACTCAA	nbla20250m-R2	TGGGCTCCATAGTTGTTCC
nbla20268m-F1	ATTCTCTGGAGGGATGA	nbla20268m-R1	TTTCTCACAGCTCCCTCTC
nbla20378m-F2	TTTAGCTGTTGCAAAATAAGATG	nbla20378m-R2	ATGCACTGTTGGATGATG
nbla20421m-F1	TCCGACATGATGTTCTCT	nbla20421m-R1	AGATCCAGGAGTCACCCAAA
nbla20487m-F3	CACAGGTGCAAAAGCAGCT	nbla20487m-R3	TGTAAGACTCGGTGTTGCTC
nbla20511m-F1	TCTCTGAAAGCCTCTGGCTA	nbla20511m-R1	GCTTGTGGAAACCGAAAGT
nbla20541m-F1	AGGTGGGAGTCGACCTTCT	nbla20541m-R1	GCATCTCAACTTGGTCT
nbla20538m-F1	GCACGAAAGGAAAGAGGAAAG	nbla20538m-R1	AGCAATCTTGGTCTGGGAAG
nbla20588m-F1	AGAAGGACCTCTCCCAAAAG	nbla20588m-R1	TGCAACAGTCCCTTCCCTG
nbla20709m-F2	ATAGTTGGGACCTGGCTT	nbla20709m-R2	GCCATTTCTCACAGGAG
nbla20765m-F1	AGAGCAGGTACGCTACACAA	nbla20765m-R1	GAAGGAAACTTGGTGTG
nbla20798m-F1	AAACGGGTACAGATGGAGA	nbla20798m-R1	CAACTGGAGGTGGAGGATA
nbla20874m-F1	TGGCTGTTAACAAATTGACCTG	nbla20874m-R1	GCTGCATCTTCCAACATTGTT
nbla20968m-F1	CCGTGCGAGTTTGACATGAAT	nbla20968m-R1	TGTCGATCTTCACTCAGCAT
nbla21013m-F1	CCCCCTTGAAGTACCGGTA	nbla21013m-R1	CTGAAAACCGCCACACT
nbla21024m-F1	CTCTGTGGGATGACACATG	nbla21024m-R1	TTTGGCACCTTGTCACTT
nbla21077m-F1	CCTGCTTAAAGGTAAGCTG	nbla21077m-R1	AGTCTGTTGGCTATAGGATCG
nbla21130m-F1	TGTGCTCTGGACTTCTCTG	nbla21130m-R1	TCTTTCCTGAGTGCTTGGT
nbla211189m-F1	AGAGGTGAAAGCACCTTCAGG	nbla211189m-R1	AAAGTCTTGGTCTCTCGT
nbla21233m-F1	CTGGAGGCTTGTGATGCTT	nbla21233m-R1	TGCTTTCCTTACTGGAGG
nbla21266m-F1	GAACATGGGCACTGACTGG	nbla21266m-R1	CATCAGGGCTAGGAGACTCG
nbla21297m-F3	CACGAATGAATCTCCAATGT	nbla21297m-R3	TGGTGGTCTCCCTGTGATT
nbla21298m-F2	AGACCACTGGCTCGTCAAC	nbla21298m-R2	TGCAAGACATCAGGGGTGT
nbla21337m-F2	TCTGACCCAGAGATTCACA	nbla21337m-R2	ATAGGCTTCTCCCGTGT
nbla21367m-F1	CAGAAAAACGGTGGAGGACT	nbla21367m-R1	CCCTGCCCTTGTCTCCATAA
nbla21375m-F1	CAAGCATGTCAGGAAAGACTC	nbla21375m-R1	AATGTTCTGAGCCGATCCAG
nbla21413m-F1	TGTTTGTCTGGGAGTATG	nbla21413m-R1	TCAATTGAGCCACTCTACG
nbla21569m-F1	TGGAGCTCAGAAGGGAGGA	nbla21569m-R1	CCCAACATGAAAGTCATCAG
nbla21681m-F1	CAAAGTCCCTCTCCCTCAGC	nbla21681m-R1	CCCTAGTGGCCAACCTCTGAT
nbla21761m-F1	TTACCCAGGTGGTTCACT	nbla21761m-R1	TACCCATCAGGGTATGACA
nbla21843m-F1	GCAGGAGAAGTGAGGAATGAG	nbla21843m-R1	CCCGGATGACCTGAATGTAG
nbla21855m-F1	AAACACACTGGCGTTCTCTG	nbla21855m-R1	GACTCCACCTGGCTCTCTG
nbla21922m-F1	GACATGGAAAGGCATGCTGTA	nbla21922m-R1	GACAGACGGCTCAGGAAAT
nbla21934m-F1	AGCCTTGGTCTGAGATGT	nbla21934m-R1	CTTAATGTCACCGTGACACCTG
nbla21936m-F1	CGCGTACAACTCTCAATTCC	nbla21936m-R1	CTCACGGTCTGCGTTGAT
nbla21950m-F1	AGGG6ATCCGGAAAGTATGAC	nbla21950m-R1	AAGCCGCTCATCTGGTAGAG
nbla22027m-F1	TGAGAAAACGGCTCTGAAGC	nbla22027m-R1	TGTCAGACCCCTGGCATCTT
nbla22028m-F1	TACCTGAGTCGGACACGGATG	nbla22028m-R1	GAGAGCCAGACAAGGTTGG
nbla22093m-F1	ACAGGACCCCTGTGCTAAC	nbla22093m-R1	TGAGGACAGTGCCAGGTGTA
nbla22153m-F1	TGGAGGATTAACCTCAAGG	nbla22153m-R1	GGCAACTTGGCTGAAGGT
nbla22182m-F2	AGTCCCCATTGGGATACTCG	nbla22182m-R2	TGGGCAATAATTGGAAACC
nbla22218m-F1	AGCCACACTGTTAGCAGCAA	nbla22218m-R1	CGAATGTCAGAAGGGAGAG

プライマー名	プライマー配列	プライマー名	プライマー配列
nbl-a22228m-F1	CAGCTCTGAATGGTGTGAA	nbl-a22228m-R1	TGAGGGAAGCTGTGGAAAGA6
nbl-a22298m-F1	TGACATCTGCTTGTCCCTGG	nbl-a22298m-R1	GGACGGCAGTACCAAGAGTG
nbl-a22334m-F2	GAGCTCTGCCATTGGCTTTGT	nbl-a22344m-R2	CTGCTCTGCTCTGTCCTACTG
nbl-a22351m-F1	AGACAGGGCTGGCTGTGTT	nbl-a22351m-R1	TGAGGCCAGGAGTTCAAGAC
nbl-a22352m-F1	CTGGCACAAATGTCCTCACAA	nbl-a22352m-R1	TTGAAAGGGAGATTCCCTGA
nbl-a22361m-F1	CGACAGATGACCTGATTGCG	nbl-a22361m-R1	GCTCAGAAAGCCTTCTCAA
nbl-a22382m-F1	GTGGCGAGCTACCAAAACT	nbl-a22382m-R1	TGCCATCCTTCACACAGATG
nbl-a22394m-F1	TTACCCATAATGCCCTCCAC	nbl-a22394m-R1	CAAAACGACAGCAGCAGAC
nbl-a22451m-F1	GGCATTGGAGGTGTCATTG	nbl-a22451m-R1	GCTTGTCTTCACCAAGAAC
nbl-a22455m-F1	GAAGACCCCTGGTTTTGCGAG	nbl-a22455m-R1	CAACTCGTTGGTAAATCAG
nbl-a22465m-F1	AGAGAGAACCTCATCAACCA	nbl-a22465m-R1	TGAGCAGACACATTCAGAT
nbl-a22474m-F1	AAATGGCGGGTTTCTGATG	nbl-a22474m-R1	COAACCCCTTAGACATGAC
nbl-a22549m-F1	TCTGTAAAGGGCATGTGAG	nbl-a22549m-R1	GGAGGGATTTCATGCTCTG
nbl-a22704m-F1	TCTCAGTTGGGTTTGGAAAGC	nbl-a22704m-R1	GGAGAAAAGCCAGAGTGTG
nbl-a22832m-F1	CAACGGAACCCATTGTATG	nbl-a22832m-R1	GTGGAAGGGAGCGGTGATAA
nbl-a22886m-F1	ATCGCGAGACTGATAACCTT	nbl-a22886m-R1	TCTGTGGCTAAATACGCTTG
nbl-a23020m-F1	TTCCACCAAAATGAGTCG	nbl-a23020m-R1	TGGCCACTGAAGTCTCAGG
nbl-a23038m-F1	ATGGTAAAGTGGTCAGTCG	nbl-a23038m-R1	TGCATTTGCTGTGGATTAC
nbl-a23060m-F1	GTGGCACAGTGGAGCTATT	nbl-a23060m-R1	GCCCAATCCTAAACAAACG
nbl-a23218m-F1	GTAAACAGCCCTGGGTTCAG	nbl-a23218m-R1	ATGTGCAGTGTCCCCACTT
nbl-a23394m-F1	CAAGCGGTGGAGTACTTGA	nbl-a23394m-R1	CCTGCAGTTCCACAGTCCTT
nbl-a23512m-F1	CCACGGCAAGCAAGTAGATA	nbl-a23512m-R1	ACCCCACTTTGGGTCTCT
nbl-a23653m-F1	ACTGGCATCTGGATAGCAG	nbl-a23653m-R1	CTTCGGAACGAGCAACTTA
nbl-a23664m-F1	TGAGGGGCTTCAACGAGTAA	nbl-a23664m-R1	GCACACTCACCTCCAAAGGA
nbl-a23666m-F1	CGTGGTGGTGTGTTATTTG	nbl-a23666m-R1	GGGGTGACATAAAAGGCTGA
nbl-a23718m-F1	ATGGAGAACTTGGCTGCACT	nbl-a23718m-R1	TCACCTTGACCCACACTT
nbl-a23719m-F1	CTGGAGAGAGTGGGATGTT	nbl-a23719m-R1	GTGTTTTGGTTCCATC
nbl-a23760m-F1	TGTGAGTCCCTCTGGTGTG	nbl-a23760m-R1	GAGCTGTCAAATGGCTTCC
nbl-a23951m-F1	TCACAGTTGGTGCCTAAAGAG	nbl-a23951m-R1	GGTCCCATTTCAGAGATG
nbl-a23973m-F1	ACCAAGTGTGAGGTGGTCAGA	nbl-a23973m-R1	GTGGAGGCCACAAACTTAG
nbl-a24082m-F1	GGAGCAATCAGGAGGATGA	nbl-a24082m-R1	TGGCAGGCTCCTTCAGTT
nbl-a24084m-F1	GGTCGTTAGGTGGAAATG	nbl-a24084m-R1	CCGAGGAATCTGCAAGGATA
nbl-a24104m-F1	GTTCATGGAGCACCAACAGAA	nbl-a24104m-R1	CTGGATTGTTGAGCCAGGT
nbl-a24131m-F1	CACCAATGCTGTGAACCTG	nbl-a24131m-R1	TGACAGTCCAGCCCTCACAGA
nbl-a24239m-F1	TGGACACGGCATAAAGAACG	nbl-a24239m-R1	TGTGGAAGAAACTCTGACG
nbl-a24285m-F1	GTGGTGTGTCGCTGGCATT	nbl-a24285m-R1	CCTTGTGGACCTTGTATCC
nbl-a24297m-F1	AAGGCCTTTCGGAGGGTC	nbl-a24297m-R1	CCTTCAGGACACACAGGGTTA
nbl-a24348m-F1	TAGTCGCCAACCTGCTGTT	nbl-a24348m-R1	GGCGAAGAAGGATTTAACG
nbl-a24434m-F1	GGCTGTGGTCAAAATCAGT	nbl-a24434m-R1	CTTTCCTTCAGTGGCTCTTC
nbl-a24460m-F1	TTTCAGGAGGTCAGGTTTG	nbl-a24460m-R1	CCCTTCAGGACACACAGGGTTA
nbl-a24468m-F1	TGACAAAGGAGCTGAACTGG	nbl-a24468m-R1	GGGTGTGACAAAAGCTGTAG
nbl-a24521m-F1	TAATGGGAGTGGCTGGCTG	nbl-a24521m-R1	CATTTAAAGCTAACATGC
nbl-a24526m-F1	AAGGAGCGCACCAACAGTAT	nbl-a24526m-R1	ATAGGGTGGCTCAGGGAAAT
nbl-a24622m-F1	GCATTTGGACCTCCCTTGA	nbl-a24622m-R1	GGTCCTGGACATTTCAACAG
nbl-a24672m-F1	GGGCAGGACAATAAAGACTG	nbl-a24672m-R1	TGTCACAGGAGACACCCCTA
nbl-a24688m-F1	AAGAAGGCTCGGAGCTCAAT	nbl-a24688m-R1	TCTGTGAGGTCCAGGAGTA
nbl-a24709m-F1	GCAGCATTCAGACACAGG	nbl-a24709m-R1	GCTGGAGAGACCCAAAGGACT
nbl-a24719m-F1	CAGGGGATAACCTTGGTCAA	nbl-a24719m-R1	AAGCAGAACGTGGGAAAC
nbl-a24756m-F1	ACATTGACAAACCTCCCAAG	nbl-a24756m-R1	AAACGAGGAGGCTCAGAGAA
nbl-a24831m-F1	AAACGCTTGGCTCTCCAC	nbl-a24831m-R1	AGCTCAGCAACCGCTCTAAA
nbl-a24893m-F1	AGAGGGCCAAAGGGATAAA	nbl-a24893m-R1	TACGAGGGCCTGTTTCAGAT
nbl-a24908m-F1	TTGAGAGCATGGAGTCAGG	nbl-a24908m-R1	TGATCCTCTGGTGAAGTT
nbl-a24972m-F1	TCACCAAAACTGGCACAGAG	nbl-a24972m-R1	TCGGAATGTCGATTC
nbl-a24973m-F1	CTGCACACCTCTCAATGCG	nbl-a24973m-R1	GAAGCAGCCCGATCTGTT
nbl-a24986m-F1	CAGAGCAGTAACCGTACCA	nbl-a24986m-R1	ACCAAGGACGGACACTGTTG

遺伝子発現量の変化が観察された遺伝子について、以下のような結果が得られた。NGF depletion (-NGF) によって、発現量の減少が見られた遺伝子は、nbla-03267 (配列番号 21) (ただし、24 - 48 h / -NGF 24hrs ~ -NGF 48hrs) であった。また、この遺伝子に関して、別の条件下 (-NGF 12hrs) では、発現量の増加が観察された。さらに、NGF の添加により、発現量は減少した。同様に、nbla-11589 (配列番号 64) は、NGF depletion によって、発現量の増加を、また NGF の添加により、発現量の減少を示した。

これら特定の遺伝子を增幅するのに使用した、プライマー・セットを表 2 に示す。

表 2

プライマー名	プライマー配列	プライマー名	プライマー配列
nbla03267m-f	CTGCCTTGAGATGGTGATG	nbla03267m-r	TGTAGTGCTTGCAATTGTTGG
nbla11589m-F2	GGAGCTAGCCAAGATGATCG	nbla11589m-R2	CTGGCCATCCTAGAGGAGAA

上記のように、NGF depletion によって、上頸神経節細胞は死滅 (アポトーシス) することが知られているので、その際発現量の変化を示す遺伝子は、アポトーシスの機構に密接に関連している。

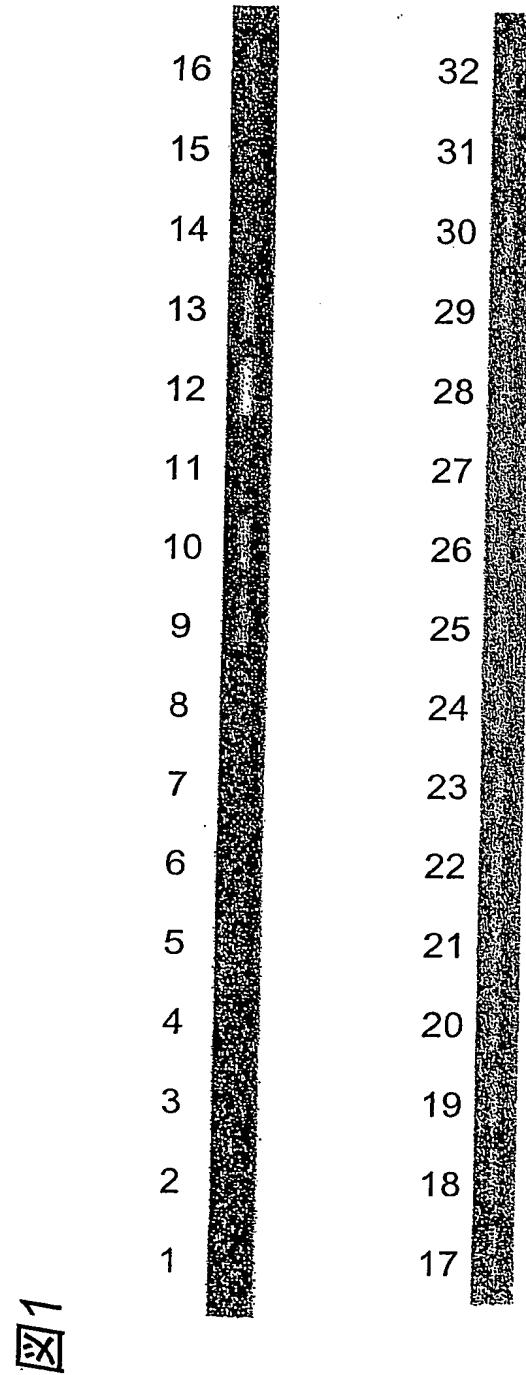
産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明によれば、神経芽細胞腫の予後良不良に関係する遺伝子配列を明らかにし、その遺伝子情報の提供および予後良不良に関する診断が可能となる。

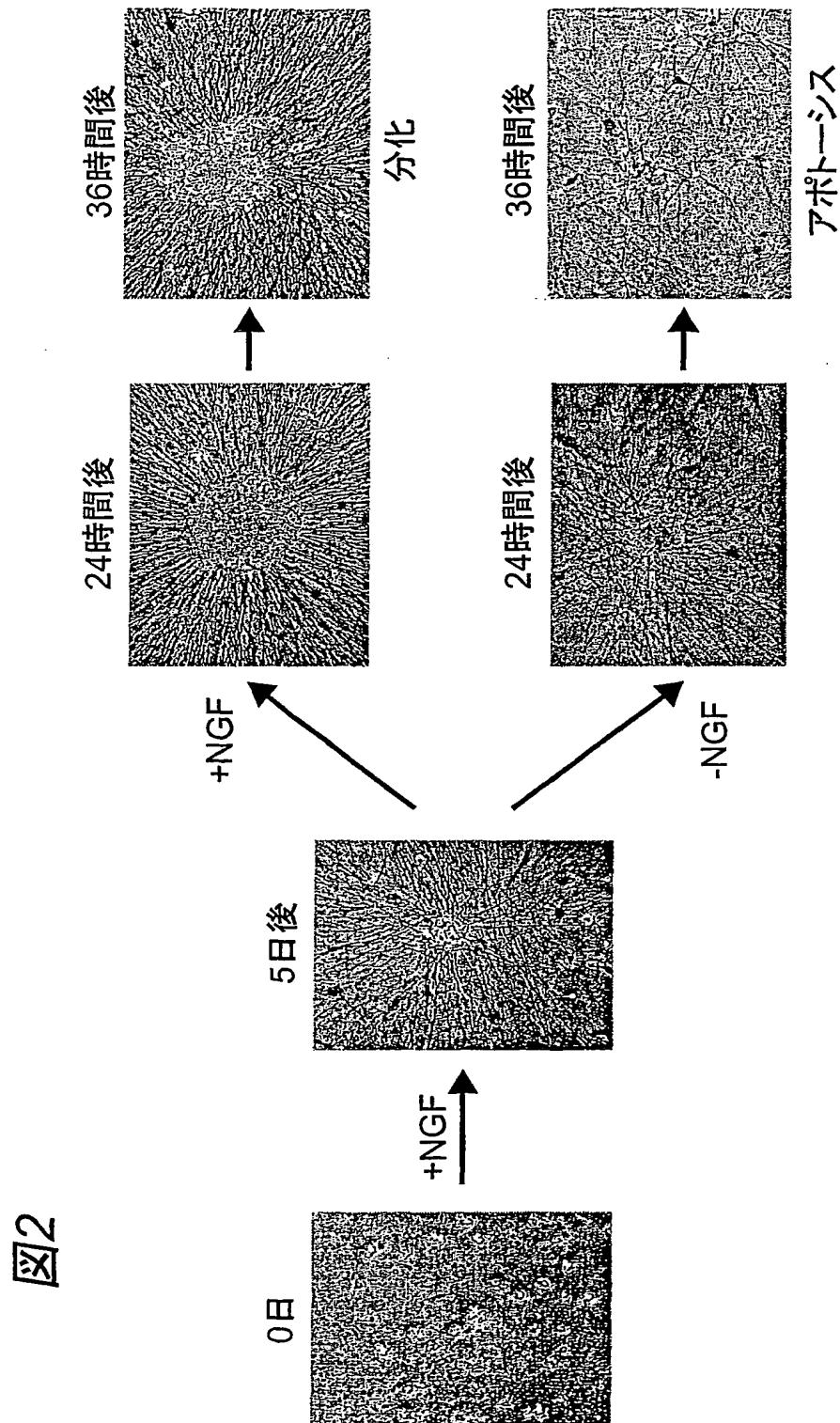
請求の範囲

1. 予後良好な、および不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強していることを特徴とする配列表の配列番号 1 から 6 9 のうちのいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸。
5
2. 前記塩基配列が配列表の配列番号 2 1 または配列番号 6 4 に記載の塩基配列であることを特徴とする請求項 1 に記載の核酸。
3. 配列表の配列番号 1 から 6 9 に記載の塩基配列のうち、いずれかの塩基配列の一部からなる核酸。
10
4. 前記配列の一部が配列表の配列番号 2 1 または配列番号 6 4 に記載の塩基配列から得られることを特徴とする請求項 3 に記載の核酸。
5. 請求項 1 または 3 に記載の核酸と、もしくはその相補的な核酸とストリンジエントな条件下でハイブリダイズすることを特徴とする単離された核酸。
15
6. 配列表の配列番号 1 から 6 9 に記載の塩基配列の一部または全部からなる核酸のうち少なくとも一つの核酸を含有することを特徴とする神経疾患検出用診断薬。
7. 前記塩基配列が配列表の配列番号 2 1 または配列番号 6 4 に記載の塩基配列であることを特徴とする請求項 6 に記載の神経疾患検出用診断薬。
20
8. 核酸が D N A であること特徴とする請求項 5 に記載の単離された核酸。
9. 請求項 8 に記載の単離された核酸の一対からなるプライマーセットを有効成分とするヒト神経芽細胞腫の予後の診断キット。
25
10. 神経芽細胞腫の臨床組織サンプルから配列表の配列番号 1 から 6 9 のうちいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸の有無を検出す

ることを特徴とする、ヒト神経芽細胞腫の予後の診断方法。



四 1



SEQUENCE LISTING

<110> Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

<120> Nucleic acids isolated from neuroblastoma

<130> FP02-0110-00WO

<140>

<141>

<150> JP2001-162775

<151> 2001-05-30

<150> JP2001-255226

<151> 2001-08-24

<160> 69

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 889

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00174-f

<400> 1

gngnnnnnnn nnngnnnnnt tnnnnnggcc nnngnatcctc gagcacggtt ggcctactgg 60
ttattactct tgcattgggt gggatttaag gtttcattat attaagaatt aaacagtaag 120
taaattcata cataaaaggt atggttattc ttgagtcaat aatgagaatg tgtaggaac 180
caaggtttat gattaatcta aaataatttc taaaagaagt taagtctttg ctgttcgtt 240
ctttctaaaa tgtgtatttt cttcacaca atgaacatgc cacagctaat tattcgataa 300
caataaaagac attgggtgtt tgctctgtg gttaaggagc tcagagtctg ttgtagataa 360
tagttaaagt tcatgtcctg ggttaggtg gcttggcat cactaaattt tgtagaaga 420
ataaaaccgct aaatatatac atatataaaa agcataccat acaagaacca ataatggaag 480
tgaaccaagg tttatgatta gtttaattca gccaactta ggtccattac aaatgatgga 540
gggctttat taatttcaga ggttttaac attgtatttt attttgtgcc gtggttgatt 600
tacacacatt tctttaaagt taaagatnaa ggctattcac tcctccnagg gagaagcaga 660
taggaaaagg aagatagtgt cagtgccctc antgtgaagt taagatgggg ggtcacaagt 720
tgtcaatcca atgnantaat aaccttgct gtgtaatgaa ttactggaca atttaatggn 780
ttaaaacaac aataaacant tgtcantcc cacggttcna agtggcaaga atccaagana 840
ggntactggg gggaaattta cctaaggntc ctggaaantt cangcaan 889

<210> 2

<211> 888

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00174-r1

<400> 2

gngntgnnnn nngtggcttt tttttggnt tttttttttt gagacagagt ctcactgtgt 60
tgccaaaggct gggagttacag tggcgcgat cacagcacag agcttttta ctttatttaa 120

atatgtgccc atttatttct ctaaaataat aaaaagcatg aacaagccca cacgaatcaa 180
 gaatataaaa attaacttaa atccattcct acactttta cccacagaag taaaagccat 240
 aattttcacc actgaaaaat aatcaaatac ggtatggtgc atctattgtg taaagtaaga 300
 gtagatttaa gaaagaacag cctacatgca tttaaatctt tcaagggaca tttgtaggac 360
 agtactaaga ttaattataa actcttattc acaccacatt ttaatcagtg gnccaagaat 420
 ggcctggaat attatttact gatttatctg gnacccaaca cgagaataaa agctactaca 480
 agtatccatc natgtgttt ctacccagat ggnaaaaatc tgaactttat tcccaataat 540
 ggntccaatt atacagtaca agaatttaggn aaatttaacc actttttta agggaaattt 600
 tcancaaaat agtccatgct agactcnccc ttaagtgttt ccttaatcaa ttgncantc 660
 acntatcaat taanaagtac tcatgaacaa ntccttggtt tttccggnga aaacacagta 720
 tggtnagncc atcaacaanc cagaatccgn atacaattta atgcaactat ncacatgaac 780
 ctgaccnntt gggggaanaa ccnattttag gcccttggtt tgcctttccc ttancnggan 840
 aaccnnttagn tncnccaggg naataattca aacgttttta cacangcc 888

<210> 3

<211> 2083

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00225

<400> 3

cactgttggc ctactggaga ttacctacaa aggaacaata gtaatattgg ctgtaataag 60
 ataacggagc ggcatcttcg tagtgccaaag gaaaagtaac tgccaatctg aaattttatg 120
 cccagctaaa ctattactca agagtggaggg gaaaaagttt aaacaccaga aacaaaggac 180
 tcaaagattt acaaccatga gttcttgctg aaagaacttc tgaaggatgt actccaagaa 240
 aatgaacct taaataacaa gcctccaaaa aaaaatgataa aattggtaaa acatattgat 300

aaatctgaat caatgtactg attggaaata aaataaattg gtagaaaatc ggggtagaac 360
taattctaga agatgatatg aagagaagga cagaagagag catgggtatg tttttagac 420
tgagagagta caacgaaaat tgaaggggt aactcctggc aaaatagaaa tagcatatac 480
agttcaaaac agtagaagta gagggaaaag aacaaaata gacttgagga gcacaataag 540
aagcagaact aaagggaaaaa ggtatgtgga gagacaccat gataatagaa aacacaagtc 600
cgaacatatac aatcttcaaa ttatgcttca tttataaaaa tttacactta aaataaaaat 660
acaccaataa gttataagta aagggatagg aaatgtatgta ccaggcaaatt ctgtcatttc 720
tcatctgaag tactggatta ggctccagtc tgctttcct ccttctattc ctgcccacag 780
tgctcccta accacttctc cagttgtttg ccactaata gccaaagtga tccttctaaa 840
gagtaagtca agttaaatga ctaacctttg ctcagaactg tttttcaaa acgctttac 900
agaggccaa aggacattct gtgatgtggc cttccaggc tacctctctg atctcttga 960
tgaccacagt cccacctcag tcattctgat ctactcatct agtcaaactg gctgtgttgc 1020
tgtttcacaa cacaccaatc actttccat tggggtttgt actcagtcat ttagatctct 1080
gttcagatgt catctcctaa gagaaacttt ttctgtccac cctctctaga gtgtacttc 1140
catcaactatc tgattgctcc cccttttct ttgtgacatt taaaactatc tggcataatg 1200
gacatgttat tgatttattt tctgtcttct cactaaaatg taaacttatt caggtcaaga 1260
acttgaactt atttacattc tattccctag aatgggcctt ggcacattgt aggtgttagt 1320
tcatatttgt taactggca ttttatatga tagataatat tattccattt taaaaggaa 1380
gaaactgcaa gattaagtaa ctgatccaaa tttttatact ggtaagttgt agagctggaa 1440
ttgaatgaaa taaataccaa caaaaataaa actggtaagc agtgttata atcagaggac 1500
atagatttca gggcaaaagg tatttaaaat aaaaaataga ggccaggcac cgtggctcac 1560
gcccgttaatc ccagcacttt gggaggctga ggtggcgga tcacctgagg tcaggaattc 1620
gagaccagct tggctaacat ggtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aaattactca 1680
ggcatggtgg cagggacctg taatccctagc tcctcgggag gctgaggcag aagaattgct 1740
tgacctaact cgtgaggcag aggttgcagt gagccgagat catgccagt cactccagcc 1800
tgggcgacag agtaagagtc tgtctcaaaa aaaaaagaac aaatagaaat gattcgtatg 1860
aattaaggct catttcagga agtttttagc agtcatgagc ttgaatgtat ctgtgtata 1920
acttctgtat attaatgaga aaaaaagtaa agattgacag gactctgaag ggaagaagga 1980
aaatcatgtt tatagtagga gactaaccac cagagcaaga aggcaaaata aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaggcc acatgtgctc gagctgcagg tcgcggccgc tag 2083

<210> 4

<211> 3210

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> nbla-00257

<400> 4

gcactgttgg cctactggcc caggccttgc acacgcaggt gctctcttag tgctccctgg 60
caaggatggg aaggcatgtt cagtcctagg agtaggaagg ggcagaggtg ttgatggccc 120
ctacagagcg gccaaggaca aggagctgct gttcgaaaca gccttcctgc tccccaaacct 180
gcctcccacc caacaggtt tgcataatact ctactggaa gagggacaca cccgactgca 240
tcactgccc ccaagtctct ccctgcccctg tccagcatcc aggagcacccc ctagttgggg 300
aagcttctgt gactccccct acaacagcct aggatggagt ggggtttgtg aacaaatgca 360
gaaggcagtc ttagggaggt cagctgacat gcccctggcc tgtggctggg aagtagcaga 420
ggctaaggtt ctcccccgct ctggggttgc caggagtagc actggatcag tcaggtgaca 480
gggtctctct ctctctgagc aggtccggtg gcagccttca aggtcgccac gccgtattcc 540
ctgtatgtct gtccccgaggg gcagaacgtc accctcacct gcaggctctt gggccctgtg 600
gacaaaggc acgatgtgac cttctacaag acgtggtacc gcagctcgag gggcgaggtg 660
cagacctgct cagagcgccg gcccattccgc aacacctcacgt tccaggaccc tcacctgcac 720
catggaggcc accaggctgc caacaccagc cacgacactgg ctcagcgcca cgggctggag 780
tcggcctccg accaccatgg caacttctcc atcaccatgc gcaacctgac cctgctggat 840
agcggcctct actgctgcct ggtgggtggag atcaggcacc accactcgga gcacagggtc 900
catggtgcca tggagctgca ggtgcagaca ggcaaagatg caccatccaa ctgtgtggtg 960
tacccatccct cctcccaagga gagtgaaagt aagggaccaa cctcttgcctt cttttgggtt 1020

ctctgtttc ttctgtccctc atcctgcacc cagaccctgt ttggaactct ggcctcatca 1080
ccccaaagccc tcagaacccc ccgggtccctcc tcctttctg ctgctgcaca tcccttctgc 1140
ttcctccttg gtgcaatccc cagaagccca ctctccttcc atctgctctg gagtctctgc 1200
tcctcttgac tctctggagt ggctgtgcct tggcagtgac ctggccag ggcaagtgcc 1260
tcatgacagg tactgggtgc cccaggcagc taagtgccgc cctgcccacc agcccccata 1320
ggcttggaa ggctgggggt cctcttggcc aacagggtga aaccccatct ctactaaaaa 1380
cacaaaaatt agccaggcat ggtggtgccgc gcctgttagtc ccagctactc aagaggctga 1440
ggcaagagaa tcgcttgaac ccgggagtca gaggttgcag tgagccgaga tcgcccact 1500
gcactccagc ctgctgatag agcaagactc catctcaaaa aaaacaaccc aaaatttgcc 1560
tggcatggtg gcaggcatct gtaatcccag ctactcggga ggctgagaca tgagagctgc 1620
ttgaacctgg gaggcagaag ttgcagttag ccgagatcac accactgcac tccagcctgg 1680
gtgacagagc gagactctgt cccaaaaat caaaaaaatc acitttggta gagatgcact 1740
ctcgctatgt tgcccaggt ggtcttgaac tcctggctc aattgatctt cccaccttga 1800
cctccaaagt gctgggattta caggtgttag caccatgcc tagcctcagg gaattcttat 1860
aagaactcta tgaagtaggc atcaccatct tctctgtatc catggaaaga gaggcctaga 1920
gatgtatgct aacttgcaca agctcacata gcccagggtta gcatacgctgg gatgttgagc 1980
tgaggccgga ggagaagtag cagtcgctgg cagagcacac aggctgctct gggggatgag 2040
ctggtgcggtt taaggaacag gccagcactg gcattcgcaa gcagtgggaa aggggagaga 2100
tgccgaggtg gtcagtatcc tgactttcag aggcctttt ttgtttgttt taattttgc 2160
tagattgata ttaaaaaactc atgtggagga actcaaggaa tttttagaaag accaaaaagtc 2220
cccaatgaca ggaacaaaag caaccaattt ttaactttct cttctcattc ctgtttcat 2280
tgatttccca catgttagtcc ttttgctcag gaagtctttg gggaaattaa ggatcttga 2340
agctctgaaa taggtgatca ggttagtggt gtctgtcage tgtctaagag gttggaaaat 2400
gaactactca agatagtcac gaaaatactg aaagtttgat ttttcttcc atatttgaat 2460
taatttttc ttttgactg gaaggggtt ttgtataact aaaacctcag cgcataaagg 2520
agataaaaa ggagcacatg atttagtggtt tggccatga aactagagat gggatttggg 2580
ggtaatttg tcaatatctg gatttaatc cagacatctc tgctaacgag ctttggtaa 2640
gtcacttcag atactttcc tccttttac aaagagaggg ctggcttagt tatttgccaa 2700
agcccttcc aggctgaat tccacaagta cgattactg tagtgtctta tcactttc 2760

atgtcacaat agcgtggagc attagagaaa agcctagact tttagttgat agccagttga 2820
aatatcattg atagaatttt agttttagga aaaatggtt tgatttctag ctttattact 2880
attaggtatg tgagcttggg caaatcgctt aatctttgag tctagtttc tctcaaaatg 2940
agaacattag gctaaatgat ttccgagttt ccagctagtc ctagagttct atatttctac 3000
atagttgaat tattttatca tgctgttgct gggaaatatg actaaccctt ttgaagctac 3060
taatttatg tcgagcttta aagtccataa ttgttatctt cagaaaatat tatttgacct 3120
acagttatgtc caaatcaatt taataaaatc gctttataac aggaaaaaaaaaaaaaaa 3180
aaaaaaaaaaa aaaaggccac atgtgctcga 3210

<210> 5

<211> 889

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00354-f

<400> 5

ggnnnnntnnn nnnnnnnnggt ttnnggcc gatctcgntc aaatggncct actgnccattg 60
atcagctgaa ccanggctct gaagaccgc tcaagaggcc ggtgggttat gtgaagggtg 120
cagatgccat taagctgatg aacatcgta acaagcagaa agtggctcga gcaaggatcc 180
agcaccgccc tcctcgacaa cccactgaat actttgacat ggggattttc ctggctttct 240
tcgtcggtt ctcccttggtc tgcctcatcc tccttgcata aatcaagctg aagcagcgac 300
gcagtcagaa ttccatgaac aggctggctg tgcaggctct agagaagatg gaaaccagaa 360
agttcaactc caagagcaag gggcgccggg aggggagctg tggggccctg gacacactca 420
gcagcagctc cacgtccgac tgtgccatct gtctggagaa gtacattgtt ggagangagc 480
tgcnggtcat cccctgtact cancggtttc acangaagtg cgtggacccc tggctgctgc 540
aacaacacac ctgccccact gtcggcacaa catcatagaa caaaagggaa accaagcccc 600
gtgtntgttg agaccaacaa cctctcactt gtccgcaaca aaaggtgacc ctgcccgggtgc 660

antaccccgccgctgacan gacaangccatccaacctaa cctacaaggc aaacatggnc 720
tcccacggga aacccgttnac cttgctgacc atggncggc acggggaaaca aaacctctaa 780
tccccncaaa acccccgcct aaatccgnaa gtnnccaacc ctccaacttg gncanaacct 840
ggccgctcaa cgctncggct tgancaaccg ggctaattccc aacccancc 889

<210> 6

<211> 867

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00354-r1

<400> 6

ggngntttnt ggncttttc cttntgnnac tanagaatcn agatggctct ggccccagtt 60
ccaaatttcn aaantaagag ttccctctga gctcaggctc ccgggctgct gctgtctgct 120
gagttagatc tcggtcctgc agcctcagtg gcagtggtgc tggactcctg agtgcctgg 180
agggcactan ggaagttggc cctgacagca cccgcctcct ccggagggca accaggccgc 240
atagggcct aacctggcaa cacagagccc gctcctttc ccgggttgct cccaagcccc 300
tgtggggccg tgggttatcc gggcctcgcg tcccaaccca agagccgagg ctgtgggtcc 360
cttggcagtc cgaagggcaa ggccanatna cagtccacat cctctggaat gatggggatg 420
cgctggntca agtcccgggc cccgggtaa caaccggcgc gtggttcctc ggtgancgtg 480
tactgcacac tcaccgagta tcctcaatgt acaaccgctg cccctccgccc ccgcgggcca 540
actgcttctc ntcatanaac aacaaggcag acctcgatt tcacccatct gtcctggca 600
aatggtccgg gtgaaaggcg tncaaaccct gggaaacttcc tgactgggn tccccaaaccg 660
ccnggcaaaa ccctcgtaaa gtggggccca agaanangtg ctgctgcaac tgtccggggc 720
taagccccgt tggaaaggct ggggtcnaac aacaaggaaa caanggaant cctggggccc 780
cttcaagtcc tccttangtc anggggggncc caagaaaaac tcnagccccca nttaggtt 840

aanntattgg gcccccttgc aaggaag

867

<210> 7

<211> 854

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00424-f

<400> 7

gnngnnntnn nnnggccnng atcctcntnc acggngcncc tactgggtgg ncgaggacta 60
ctancgganc gcggncgngt gnggcgacga ngctgacggc ggccagcagg aggatgattc 120
tggngnagga naggatgatn cggaggttca gcaagaatgc ctgcataat tttccacccg 180
ggattatatc atggaaccct ccatcttcaa cactctgaan aggtattttc aggcanagg 240
gtctccagag aatgttatcc agctcttanc tgaaanctac accgctgtgg cccaaactgt 300
naacctgctg gnccgagtggc tcattcagac aggtgtttag ccagtnang ttcangagac 360
tgtttgcatgc tggacttcac cgttaagctt atttctgacg canggtacca gggggagatc 420
accagtgtgt ccacagcatg ccacncagct agaagtgttc tctagagtgc tccngacctc 480
tctaactaca attttacatg nangagaaca nnaccttcaa aaaaatctcc ctgaatttgc 540
caanatggtg tgccacccnng agcacacatn ctgtttgccc aagccatgat gtccgttctg 600
ggccaagang acaagggggc tccgctgttc gcangattgc caanaanttg aacncnttgc 660
ccacnaaaaa gnccatgccc caatcaantt aaaataaccc ttgggaaaan tgccncctaa 720
cccanggcct gcaangttcn cggggcaatn ctgtcaaaaan gaccctnaa cccngntgn 780
aacncntcc cgtttaaana ntntaaaan catggcccccc cccccgggtt nantnnncng 840
gttccaancc ttcn 854

<210> 8

<211> 870

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00424-rl

<400> 8

ggntgnnnnn nntgntggct ttttttngc tttggctttt taaaaatttn cttattactt 60
gttcttagca anttaagaca attacaataa aacatcanac taactgggtt cttgtatga 120
aaactgaggt cagcttggna aggagttccc cgagtggagt tccancggn cccggctga 180
cggccatgat ctgtcctgan gggtcntggg agcccagngc ctgncttgag gaaatgaac 240
actganaaca ggatttggga ncagtattgg attgacagca gataaaggac tgtttgtaag 300
ggcagttct cactgaagct gctaccattt tcctttgtaa agaagtcatc canctcctcc 360
cagcggtgcc cattttcaag acgctgccan aacctcttaa aacagntct taaaagggtt 420
tttccacaac gggttctgga atgttctgct tcanctctgg agggatgctc caaattagnt 480
caccaagatg aagttanatt tgcaatgagc tataaactcc gtcacaaggt catgctcncc 540
ttccgtttt atggtaacctg cgaagctgtc antcccaaga tggggaaagga aanttgcacg 600
aantcagagg gataangngg agcaatggac ttcaacaact caantgnca aatancnaat 660
gantgnaatg tcagtgncca actttccaaa aaanttncgg ngttantggc nacnggantt 720
naaaaancccc caatnaanna aggggnacca ancctgtcca anaanngtct tcnttaaann 780
caagnngtnc aannnnnttca antggggnnng gncaattntc aaaaagntta aaannnnantn 840
naaggccttg ggggnncnaaa nnntgntgnn 870

<210> 9

<211> 889

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00562-f

<400> 9

gngnnnnnnn nggcnnggat ctcgagcacg tggggcctac tgatctcggt tgctaccagt 60
ggtaatcct atgtccctga tttctttaga ctgggagcag ctgcaacagg agttaactt 120
tgttcagat caagaattaa atagatccaa acgatttagg cttcttcatc ttagaagcca 180
agaggtgcc a agaattccga aatataagca agttccagtc tatgaccgag aaattatgga 240
aaaggtattc caggactatg agaaacggtt acgaagacag aaatgtataa gaaaccaagg 300
aacacacaga caccatagg gccatagtag ccaagtacct ccagcaggtt agagaatcag 360
tgataaatcg tttcttaatt gcaaaacaat attttcttct tgctgatatg atagtagaaag 420
aagaagtcc caatatcagc attttgggcc taagcctttt cgagctggca agaacaaaag 480
cgaccactgc ggccaaggag aaaaggtcgg aagaaggtga cagccaaaaa cctgtctgat 540
ggagacataa agctgctggt gaacattgtg cgagcttacg acattccagt gaggaagccg 600
gcagtgagca aattccagca gccgtcgang tcctcaagga ttttcagtgaa aagcatgct 660
gcttcccaa gcacgtacag cccaaacccac aatgctgact acccctcggt caagtttag 720
tacgtccctt tgtanaagtc nctttcaacg aacaatttgc catacgacta cggctgaagg 780
nccaaacctt aactggnatg aagaactaga acttccattt agggcnctaa tggggattnt 840
agcacaacca ntctgaatca antgaaanat gttgggtcat tacantttg 889

<210> 10

<211> 891

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00562-r1

<400> 10

gngntgnnnn ntgtgggntt tttttnggc ttncagttg aaaacagtgg cntaatttta 60
ttatttgcca ataatatgtt cttctgatgt gatgcataata atttaaaatt ttctcatatc 120
ctaagtgttag ttttacatg atagagaaag tacagtgaaa aaaattacct gttgcgtata 180
agagaggcaa catagatcca aacagacaaa acattttgg ggtatggtg tatgtataca 240
gctaaagcaa attcaacatt aggaacatca atattatgtt ctccagttact atacacagcg 300
tcaattaaag gtttcacttc agaataaggc atgtgaagag gaaatccaag agaacctgta 360
gtctcccagc tggttttagca gttctgctct gtggtcatct tctacatctt ctccttgact 420
tttttctaac aagaggcaag aagtgacgca gagtanaggt acaataccta ttccaccgag 480
tcagatggcg tggctccagt ccatgatttt ttcctttagt aattttcaa tcctgtcctg 540
tagctcanct gcagctgctt gtctgaacgc tggtaaattt actcctcang ctgaacactg 600
gnaanggcaa gatatggnan gnttcctgaa aagaaaagatt ccanaacttgc gcctggta 660
catcaaaatt tatkcttang gggngatcan atcgtggata ttaaaccaaa tattgtcang 720
acctattaac agccacantt ttcaagggac aaaatgttca aattgtccaa naaaaatgtc 780
cactgcaggg attccanatt aaataacgac cttgctccaa gtngcaaatt aggnattggg 840
cccnccaggaa aaacattgcc cacaaaaagc aagcctcnta cccanganan a 891

<210> 11

<211> 855

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00646-f

<400> 11

gnnnnttttnn ngggcccngn atcccgaana ctgttngcct actggaaaga tggtgagg 60

aggagaacat ccgcgtggtt cggtgtggcg gcagcgagtt gaactttagg agagctgtgt 120
tctctgcaga ttcttaagtat atcttctgtg tctctggaga ctttgttaaa gtttacagca 180
cagttacaga agagtgtgta cacatactgc atggacacag aaatctggtg actggaatcc 240
agcttaaccc caacaaccat ctacagctgt attcttgc ttccctgatggc acaattaaac 300
tgtgggacta tatagatggc atcttaataa agactttcat agttggatgt aaacttcatg 360
ccctctttac tcttgcccaa gctgaggatt ctgtcttgc tatagtgaat aaagaaaaac 420
caagatatat ttcaagctggt ttcaagtgaaa ctgccaaaat cctcaagcca ggaagttagaa 480
gccaaggagc tgcctttgt ttggattac ataaaccagt cacccaaatg cattgcctt 540
ggaaacgaag gagtatatgt tgctgcaata cgggaanttt acttgcgt ttaattttc 600
aaaaagaaaa caacatcaan gggttacttta acatcatcaa agaaataaga aacatgctaa 660
aaacaatttt acatgtgtan caagtcaacc aacggaaagac tgaacncaac ctggtcacat 720
ggntngnnaaa antccncctt tgggggaatt tttatgatga taagaaatat acnttcacat 780
ggttacaatt ggaccaanna aanggttaag gatttggtt ttcaattnc aagnaacaat 840
ctgccnaatg gggc 855

<210> 12

<211> 860

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00646-r1

<400> 12

tggnnnnnnn ntnntnggg cttttnnagc gctnnntttt nnantttttt ggnccagcaa 60
agtttgttaa aatttattat cttatTTTA gaacagaaaat aacattaaaa tagatgtttt 120
tagaatatca acatacaatc aaaaacacaa agtccaagga tcctccccat ctccaaggct 180
taaaggcag ctatccagct gtagtctatt ttcctaaatt ttctcagttc tttttttca 240

gattttgc aactgatgtat aatgtcttct cctaaacctg ttttacttgt atcctggact 300
 ttttcggtaa aatcatttcc ttcatctgaa tcttcacttt cttttcttc ttccatatct 360
 acatcttcag gaatttcctt agcactctt gtctctttag acagcagcaa tgagtttaca 420
 aacatggngc acaggaaagc agcagatggc aggacatggg ctggagtg aagaagctca 480
 ctaattgcgg gtatgtttc ttttaagggt anttgtacca agtcattct ccaaagttc 540
 gtttagttt tcancctgct gttgcctgtg tttcccaat atgaaataaa atggggttgt 600
 gggaaagactt cctctgctaa caactgtttg cctgggtgt tgagttttc ctccnggaga 660
 ctttgnctg aangtcaata aactccggga ttttggtagg aagttaaact gggatntatt 720
 tancccccggg aaacctctga nggggaaaggn tcangganat ctccntggga naaanactcc 780
 ccanngggcc tttccccccg ggggaaaacc ctttganna nnaaagggcc ttggncnn 840
 nggttaaan nnnaananaag 860

<210> 13

<211> 794

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> nbla-00823-f

<400> 13

atctcnagca ctgttggcct actggggaga ccgtccatcc agaggaaggc aagttttgg 60
 gctcggcgg ctgagaagac cgcgcggggc tggagacagg tagcagtagc ggggcggggc 120
 ttcatgcgg atgtgatagt ctgcagtcgt ttcggttgc ancctggcgg gtggagatg 180
 cggcggcac ctgctgcaaa gaaccgaagg gaaggttaga agtacgaagg cagttggag 240
 ctggggctaa gcagctgtcg cacggtcaga tcatggctc caccaagcac tggggcgaat 300
 ggctcctgaa ctgaaggtg gctccagccg gcgtcttgg tttggcctt ctagccagag 360
 tcgcccgtt ttctatggc gtctccagg accggaccct gcacgtgagg tatacggaca 420

tcgactacca ggtcttcacc gacgccgcgc gcttcgtcac ggagggcgc tcgccttacc 480
tgagagccac gtaccgttac accccgctgc tgggttggct cctcactccc aacatctacc 540
tcaacgagct cttggnaaa tttctcctca tcaactgcga actcctcaac gcttcctcc 600
ttataccgcc tgctgctgct gaaagggctt gggcgccca agcnnnnncc tactgtgtcc 660
ttttggcttc taanccctgc ctatggaata tcaaaccgcg taattggct ccaatgtcgc 720
tccctgggcc tgaagggcct cactttatna anaaaaaaacc ctcccnntt naccgtatcc 780
aagggtttcc cgng 794

<210> 14

<211> 740

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00823-rl

<400> 14

ttnnnnnngcc tntnttttt tnntttttt ttgcgactag gtctcacca cttgccccag 60
gtgggtctag aactcctgaa ctcaagcgac cctcccacct cagcctccca aagtgtctgag 120
actacaggca agggccacca tacacagttt aagaatattt tttggattt cacagctgtc 180
aggaaagctt tagaaagaaa agatgggtgt taaaagttaa gacacagctt aagacagaag 240
cattgtaaaa caggaacaaa tactggctta aacctgatgt ctctaactat attcctctat 300
tttaagaatg ttttagtatac tgatagttc atcagccttt ccattttcca atatgtgacc 360
tttattccca ccatgtccca aataaacgag tcctaggatt tcctanaagg tggaccta 420
tttattgtgtc ccttttatataaataaggnaaa cattgcttt aagttctgtt ggaacatggg 480
aactttcact agaatgctta gaatgttcag aaaaaatgtc ccaaagctct ctccggnc 540
ataacaagaca atcagaatgt nacacagtag caaagggtgt gggacataca ctatgtcatat 600
ttgattcnccnctgtcaaggg gtctccttgn natggaaat aatttgcataa ggntgggaca 660

attgataaga aagaaagaac aaaccaagta accaaattaa caagaanggg ttccttnct 720
gaaaactccan aaaaaaaggn 740

<210> 15

<211> 816

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00903-f

<400> 15

tctcntngca ctgttngcct actgggtta ttgggcagaa gcctccatt acggagcacg 60
aaagagtcca tgaaggtccc cgcgactccc ggactggaga aaacggctct tgcgatgggg 120
cgaagtccga gctgcggcgg gcgttggtcc gtgcagggaa gtggaaatcg ttaggttcgt 180
tctggaccccg ccgccccatg gcccaggcgt ctcgctcagg tagcctgcct ccactcgtta 240
tcgtgcccccc gctgagggcgc caacccgggg gcactgggag gagcagtgccc agagaagtgc 300
aacgggcgggt cttcgctggg aggttcaactg ctggccgagc ggaacttctg gagggacgcc 360
gtggtggcccg acgccccggg atgtgagcga ggactacgag gctgatgctg cggcctggag 420
gcggggggccc gcanagtggcg gcccgatncc tcccgcgtc cagcgtctcc gggcggtgtt 480
gctgcnggtg catcgcgagc gggaaacaact cctccaagcc cgagactgcg cctacaccta 540
cagtcggctg tgcgactcat gaagacactga gtcctggctc gccatccggc ggncttaacc 600
ccttcccaa angtgnccn actgcaactg canccttcca anggcgggtt ctgcgaatng 660
gncctgggga aactctnnaa cccgctgctg ctacgcggcc catcggactn accgccaatt 720
cctggagggt gtcatcnaaa atgcaacttc cnggtcttcg gccgggganc ccgccaaccc 780
ngggcctttt gtcccaaatt nccganntgt ncttn 816

<210> 16

<211> 839

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00903-r1

<400> 16

ggnnnnnnnn nntgtggctt tttttngcc ttttttttt ttgntgacag agtcttgctc 60
tgtcacccag gctggagtg c tggctgga tctcagctca ctgcaagctc cgcctccag 120
gttcacacca ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc acccgccacc 180
acgcccggct aatttttgt atttttagtg gaaacagggt ttcaccgtgt tagccaggat 240
ggtcttgatc tcctgacctc atgatccgcc tgcctcggtc tcccaaagtg ctggattaca 300
ggcgtgagcc acctcgccca gcccctaatac ttggattctt aagcccaggc tctttgttagc 360
ttattctcca gtatgcttc ctc当地agctt ccagttctgg gcttcctta tatgcaattc 420
caaatgtctg gattttccag ctagagatgg ggagctctta actttctggc tcctggccc 480
aggctcctta ggattcagga ctggttccca agcaggaaaa aaacggcagg tgccaaacggg 540
gtcgctggtg ttgcctgagg gcaagccaaag cctgctgatt tcccanaaag tagccctccg 600
ggctangtcc ctttcctcct aatgtgcttt gcaactgacc tgtctggct ggagatgttc 660
caagctggan ccgggggtcc aaactctcca aggctantga ggnnaactgct gggcaaattt 720
cgtgggcctg gacccctcga caagcanctg gtaaggnaag gattggaaag gtaggtggtg 780
ctggggata tactngaaac ccaattaatg ggganaaaa agggtttggg aacaacaaa 839

<210> 17

<211> 2198

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-02874

<400> 17

cctactggtc ttgtgtgggt gtttccagc acggaaaaagt cgagataatt gccaaatgatc 60
agggaaaccg aaccactcca agctatgtcg ccttacgga cactgaacgg ttgatcggtg 120
atgccgcaaa gaatcaagtt gcaatgaacc ccaccaacac agttttgat gccaaacgtc 180
tgattggacg cagatttgat gatgctgttgc tccagtcgttatgaaatgaaacat tggcccttta 240
tggtggtgaa tgatgctggc aggcccagg tccaaatgatgaaatacaaggaa gagaccaaaa 300
gcttctatcc agaggagggtg tcttctatgg ttctgacaaa gatgaaggaa attgcagaag 360
cctacccgtgg gaagactgtt accaatgctg tggtcacagt gccagcttac ttaatgact 420
ctcagcgtca ggctacaaa gatgctggaa ctattgctgg tctcaatgtatcattaaatgtt 480
ttaatgagcc aactgctgct gctattgctt acggcttaga caaaaaggaa ggagcagaaa 540
gaaacgtgct catcttgac ctgggagggtg gcacttttga tgtgtcaatc ctcactattg 600
aggatggaat ctttgagggtc aagtctacag ctggagacac ccacttgggt ggagaagatt 660
ttgacaacccg aatggtcaac cattttatttgc tggatgttgc ggcacatc aagaaggaca 720
tcagtgagaa caagagagct gtaagacgccc tccgtactgc ttgtgaacgt gctaagcgta 780
ccctcttcc cagcacccag gccagtttgc agatcgatttgc tctctatgaa ggaatcgact 840
tctatacctc cattaccgtt gcccgttttgc aagaactgaa tgctgacccgttccgtggca 900
ccctggaccc agtagagaaaa gcccttcgag atgccaaact agacaagtca cagattcatg 960
atattgtcct ggttgggtt tctactcgta tccccaaatgc tcaaaatgtt ctccaaatgtt 1020
tcttcaatgg aaaagaactg aataagagca tcaacccttgc tgaagctgtt gcttacgtt 1080
cagctgtcca ggcagccatc ttgtctggag acaagtcgtt gaaatgttcaatgttgc 1140
tcttggatgt cactcctt tcccttggatgttgc tggatgttgc atgactgtcc 1200
tcatcaagcg taataccacc attcctacca agcagacaca gacccatcact acctattctg 1260
acaaccagcc tgggtgtgtt attcaggtttt atgaaggcga gcgtgcccatttgc 1320
acaacccgtt tggcaagttt gaactcacag gcatacccttgc tgcaccccaatgttgc 1380
agattgaagt cacttttgcattgtatgttgc atggatgttacttcaatgttgc 1440

agagtaacggg aaaagagaac aagattacta tcactaatga caagggccgt ttgagcaagg 1500
aagacattga acgtatggtc caggaagctg agaagtacaa agctgaagat gagaagcaga 1560
gggacaaggt gtcataccaag aattcaacttgc agtcctatgc cttcaacatg aaagcaactg 1620
ttgaagatga gaaacttcaa ggcaagatta acgatgagga caaacagaag attctggaca 1680
agtgtaatga aattatcaac tggcttgata agaatcagac tgctgagaag gaagaatttg 1740
aacatcaaca gaaagagctg gagaagttt gcaaccccat catcaccaag ctgtaceaga 1800
gtgcaggagg catgccagga ggaatgcctg ggggatttcc tggtggtgga gtcctccct 1860
ctggtggtgc ttcctcaggg cccaccattt aagagggttga ttaagccaaac caagtgtaga 1920
tgttagcattt ttccacacat ttaaaacatt tgaaggacct aaattcgtag caaattctgt 1980
ggcagttta aaaagttaag ctgctatagt aagttactgg gcattctcaa tacttgaata 2040
tggAACATAT gcacagggga agggaaataac attgcacttt ataaacactg tattgttaagt 2100
ggaaaatgca atgtcttaaa taaaactatt taaaattggc accataaaaa aaaaaaaaaa 2160
aaaaaaaaaa gcccacatgt gctcgagctg caggtcgc 2198

<210> 18

<211> 845

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03008-f

<400> 18

tcctcgagca cgttggccta ctggcctaatt gtactttggg tgctcttgc gcctaaaatt 60
tttcatttttag gtaagataat aacttctcag ttttgcttaa acacatttaa actgagtttt 120
tatcttttgc aacagaaaaga atcctgactt aggcaagtcgt tttctttggc attcaaattgc 180
ctacatcatc tgaggcttgg tctcaatcag gtgaaatgca gcaacataac acaataaaaat 240
taacttgcgtt agaatgcctt ctggggtcca gagccaggtg cttcctcaag gactgcctct 300

cagagcacaa tggtgatgtg gtactgactg tggaagctga gagcaaaact ataactgtgc 360
 cctgaatgca catgctcaaa ctgagcctct gttcgataa gtgccagatg tttggaccc 420
 tatgggaaca ctgctgtgtt cttatcattg acagaaaagaa atgttcctca cattattaag 480
 gttcgatagt attatccaag gaagtaaata cagtatatgt atcaaatagt aaaagttaag 540
 aattttgggtt gttttgagg gaacaaagta aaagcctgan ggaaatgaag ccagacttcc 600
 tagtagtaaa ttacaaagtt acaatcctgc ccatggtcaa ctgagaaggg atcatccaa 660
 aacgatggat ctcntgagaa actaaatacc ttgcgtaccc aagntactcc ttcantggc 720
 attaatgatt gacaatacat gtnnagtgtc tgagttatca tcactccata attaaagttt 780
 cctttgccct cncctgactt cggaaacttg ncacatatta ctcaaccttc cttgccana 840
 nttag 845

<210> 19

<211> 868

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03008-r1

<400> 19

gngntgnnnn tggcgtttt tttttgtnt tgggtttgtt gttgttgaca ttaataagt 60
 caatataatgt gactacagga cggaaactgt aaaaagggtc cacagctgga aggtgaagat 120
 attacacctg gagtagtaag gtgacaaata cctgttgata gactggttc ttgataagaa 180
 ttatccatg ctcctctac cttccattt acttccgagt tttgaacct cagcactgct 240
 gacgtttaa accagatgat tccttgctgg ggagtagggt gggggccacc agtgcattgt 300
 agaatgtcca agaaactgaa catcctacta cctctacaca ctagatgcca gtagcagccg 360
 cccacccta ctcccatgaa ttgggacaag caaaaatgtt cccagacatt gcctgatgtc 420
 tccatgaagg tgggtgcagg tgcaaaattg tccttcgggtt gagaagaact gtttaactt 480

aagagacca aatctcagtag tatattctga aaaagccata tgagtttgt tttcnctatc 540
cctgaatcac aaatgagagc caatttaat tgtgattata aaataaactg tgatttaat 600
tgtgattanc ctgcanaagt cactccgctg atctgtttac atggattaac tcatttaatc 660
ctacaagaag gaggtcaact gatcctcact taaaaatga agaaatgaa gcttaaagag 720
ttgaagtgac ttcccaagnt caaaacttagg ntanacacan cttttgccg gatccnctcc 780
gtangantcc aaaaccttgc ttttaacaat cctgnngtgc tccctacatg catanatggt 840
taaaatnacc ccccgntnaa cntaanaa 868

<210> 20

<211> 2495

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03086

<400> 20

cactgttggc ctactggcta ctatcaggat cgtggctatt ttgaagagct gatcaccatg 60
ttggaagcag cactgggact tgagcgagct cacatggaa tgtttactga attagctatt 120
ctatactcta aatttaagcc tcagaaaaatg agggagcacc tggagctgtt ctggctaga 180
gtgaatattc ccaaggtgct aagagctgca gaacaagctc atcttggc agaactggtg 240
ttttgtatg acaagtatga agaatatgat aatgccataa ttaccatgat gaatcatcca 300
actgatgcct ggaaagaagg gcaattcaaa gatatcatta ccaagggtgc caatgtggaa 360
ctatactaca gagcaataca gttctactta gaattcaagc ctctgttgc aaatgattt 420
ctgatggtgc tgtctccacg gttggatcac actcggtcag tcaattattt cagcaaggtt 480
aaacagctac cactggtgaa accgtattt cgttcagttc agaaccataa caacaaatct 540
gtgaatgaat cattgaacaa tcttttatt acagaagaag attatcaggc tctgcgaaca 600
tcaatagatg cttatgacaa ctttgacaat atctcgcttg ctcagcggtt ggaaaaacat 660

gaactcattg agttcaggag aattgctgct tatctcttca aaggcaacaa tcgctggaaa 720
cagagtgttag agctgtgcaa gaaagacagc ctittacaagg atgcaatgca gtatgcttct 780
gaatctaaag atactgaatt ggctgaagaa ctccctgcagt ggtttttgcg ggaagaaaaaa 840
agagagtgtct ttggagcttg tctgtttacc tgttacgatc tttaaggcc agatgtcgtc 900
ctagaaactg catggaggca caatatcatg gatTTTgcca tgccctattt catccaggtc 960
atgaaggagt acttgacaaa ggtggataaa ttagatgctt cagaatcact gagaaaagaa 1020
gaagaacaag ctacagagac acaacccatt gtttatggtc agccccagtt gatgctgaca 1080
gcaggaccca gtgttgcgtt ccctccccag gcacccctttg gttatggta taccgcacca 1140
ccgtatggac agccacagcc tggcttggg tacagcatgt gagatgaagc gctgatcctg 1200
tagtcaccta tttcgtact gaaacatcgt cttaacccac ttctcagttt ataatggggg 1260
aaaacaggca acgtgttctt gtaacctta tttcatgaag gacttcttt tgTTTctaac 1320
tataaacttgc gatcacctat gttaaaacct tatttcacat tccacatcat tttagaattt 1380
atTTTcgaag gggaaatagg tcaatgtttt attcacttgg gcttttttc ttccccctct 1440
ttctttaag aactgctcaa tattcaatct gttgtgaaga acctgatttgc cactctgttag 1500
tgTTTaaaga aacaaagaaa ctctaatttta gaatctctta aatttagtgt atgtaaacag 1560
cttacaataa cgtattgtct aaatgcattt aaatctgttt tattcaaga aaagctaaag 1620
caaaaacact ggcatatgac catgcaagac tgtcagtgcc aacaaagaca acactaatca 1680
gcacatcgta cactggatttgc cagtgcttcc cagattatttgc aaaaatgttgc cagacaactt 1740
gcctgatttt taaatgagcgt taaaaggccc tctaaccat gcagggtttcc ccattatgca 1800
tatagaaaaat gctagtagtgt tttgctact tcataatgttgc caggtgcct tatgttgc 1860
tgtatccgtt gctttttctg tgggaccattt ccattcagga gcaaagagca ccatgattcc 1920
aatcttgcgtt gtgtttacta acccttccctt gaggTTTgtg tatgttggat attgtgggt 1980
tttagatcac tgagtgtaca gaagagagaa attcaaaacaa aatattgctg ttcttcagtt 2040
ttgtttgtgg aatttgaat tactcaaatt taaaataat tactggactg tggaaataac 2100
atagaattga agtttaattt aaataccact caaacgaaaaaa gaacagtagt ttttgttagtt 2160
ttatatttggc tactgaggca ttagggaggc atgaaaggaa gaggaatgag gattgagaca 2220
tgtgaagaca ttgtgcatta tatcaatgtg cattcctgttgc gttcattaac aaggtaatgc 2280
caatagtcata aagaaccaga gtcactacta tagtggcttgc acatTTTatc tgtctccat 2340
atTTTaaacca agtgacaccg gggTTTTat cgaaggcattt cacttaatgc aacaaatcat 2400

ggctgttata ttaacttcaa ataaaatata tttaaacatg taaaaaaaaaaa aaaaaaaagg 2460
ccacatgtgc tcgagctgca ggtcgccggcc gctag 2495

<210> 21

<211> 3589

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03267

<400> 21

gcctactgga ttgcgcatca tttgcacac tgcgaggggc tccgtgtgt cgccctgtct 60
tgtctggccg tcctcatccc ttcccccacc ccctgccgcc actccgaccc gctcccaaag 120
tggcttcaca atagtcggtc ctggcggtg taggctgcgc accaggtcca cacttaagcg 180
aaatcaagga gaccccttc tacttctacc tttgggtttg gtgctcaatg cgaagctgct 240
gcaactcaga cacgcctaag tcaactcatg cagaaaaagg agaaaagttt tggtatacaa 300
atgctctcag tccagccaga caccaagccg aaaggttgtg ctggctgcaa ccgaaagatc 360
aaggaccggt atcttctaaa ggcactggac aaatactggc atgaagactg cctgaagtgt 420
gcctgctgtg actgtcgctt gggggaggtg ggctccaccc tgtacactaa agctaatttt 480
atcctttgtc gcagagacta tctgaggctc tttgggttaa cgggaaactg cgctgcctgt 540
agtaagctca tccctgcctt tgagatggtg atgcgtgcc aaggacaatgt ttaccacctg 600
gactgctttg catgtcagct ttgtaatcag agattttgtg ttggagacaa atttttccta 660
aagaataaca tgatcctttg ccagacggac tacgaggaag gtttaatgaa agaaggttat 720
gcaccccagg ttgcgtgatc tatcaacatc accccattaa gaatacagag cactacattc 780
ttttatcttt tttgctccac atgtacataa gaattgacac aggaacctac tgaatagcgt 840
agatataatgga aggcaggatg gttatatgga ataaaaggcg gactgcacatc gtatgtatgt 900
aaattgcccc agttcagatg tgaatgttta ttattaaaga aaaaagtaat gtacatatgg 960

ctggatttt ttgcttgcta ttgcgttttg tgtcaacttgg catgagatgt ttattttgg 1020
ctattgtata taatgttattg taatatttga agcacaatg taatacagtt ttattgtgtt 1080
accatttgtg ttccatttgc ttctttgtat tggcattt agtacaatca gtgtttaaac 1140
ttactgtata ttatgtctt ctgttattac cagctattt aaatgagctg taactttcta 1200
gtaaagaatt gaaaagcaaa tctcaataat gatacacaga tagataaagc aagtctatca 1260
acattaaaaa tactaaaaaa taaagacaca cacagagcat tttagtgaca tccactactt 1320
attgccgcta tgagtttagag tctatcagtg ttctttgtat aacccctat ttcaggggg 1380
ttaaaaatca gctttaaaaa aatacataaa aatttcatct taaagcactt tcattttata 1440
ccaacgtgaa aagtgccatt tttagaataa cttaaagct taacaggtt ccttttaata 1500
tcctttttt gtgtgctctt tacttacaca atggctttgt ttgcctttt cagccacacc 1560
ccttatgtga actagtgcct ttgggtatca cgtaaaattt ttccaaagg gttactttaa 1620
aaatctgtta ccacaattat gagatgattt ttaagtgata aattaaactt ctcttgtat 1680
aaattctgcc cagatcttc cacaagagct gagggttca taactttatg gctaataaa 1740
tgtatgacac tgaaaagatt tgagtgtgaa tctactgaaa tcactataat gcacattgaa 1800
gctatgatgg tatttgagta gtgaggttac ttgcgtatcg agcaacataa tgctcataga 1860
atcttctaga agaagagaaa caaaggattt gataaaatgc tgagaactag tgattatata 1920
tttttctgta ttacactgac atttattttt atgttcaaaa agtaaacact ttaagttga 1980
tgtgttttac tctctcatgg tttaaggtga aatagtacta ccttacgtga tagcatacaa 2040
tgaaatttgt ctccatctt tttaaggtga aatagtacta ccttacgtga tagcatacaa 2100
agaagaaagc tctagaaaga gaaattatgg agaatgatta tttaaattac aattaaggaa 2160
atgagaatat gatcccctct tccgagttgc ccacaaactt gcttcttgc ttgcctccc 2220
tgtaatagaa ctactttca acaaattctaa ttgcacgg caccgttaac catattttca 2280
ctacagcaaa cttagtgcta tgggtttct ttgcgtatcg ttgccttgc atcacttgta 2340
taggaaacaa catttccag tgttatttgc atatataattt tgcccttcca atatatgcat 2400
tacagatgaa aattaaatgt tatacctgaa ttcttgggtt gggccaaaa tattaagctg 2460
aaaataatgc tgggtgtggat ttgtttaaa acaaagctt attatgaaca tgcatgtgaa 2520
tctggatatt gccttcttatt tttaagaaaa tggttctgtg aaaagtgaat gatatgtatt 2580
tttccaaatg ctcatgggtt aggagtcttc aagttccatg ttccccagat ttgagatata 2640
ctaaagaaag aaattcaaaa gtagctattt gggccacaca aaaataacta ttattttagc 2700

cttagagcct tacacttgtt tcatgaagag aaaggacttg cataacccaaa ataaacaaag 2760
caagacaaat taaaaatatg tgggggagag atcagtgaaa agtggtttc ttaatgcagc 2820
cctgctggtc cccattaaca attgcttgaa attcacatgg atgtaaaatt ataattgtca 2880
ggatcttatt cagatgatct tttaagggtt aactggttt gctttgttt atctatatgt 2940
caaaatactt gtaaaattggg aacaaacttc tctcagcttc ttgaagttgt tcaactatcc 3000
ttgccactgg aagacccaaac aaggtttca ctgcttttc tttacataa tatgctgaga 3060
attatttctt atgctttta ctacaaacaa aattactcac ctggattaaa gattaaggcc 3120
ttaatctgtt tagattatct ttaatctcca taaaatcggt aaataagaca agaatagtgt 3180
ttcagctgta ggccatTTTA cagctaattt cccataaatt gtagcatTTT ttgacctgaa 3240
gtactaagct aattgtcttg actactcaaa gcccctgaat tttgtcaac tttcccTTT 3300
gtgttgtgta gccctaacgt cattagctt gttgtctgat gcctccagta ggacacctcc 3360
gatggagctt tgatttctga gcagcgaaag ctcccttcct aagatgcac tcgcataggc 3420
tgcctatgat gaaggacgt gcacccac tccaaacagag tgctgagttt aaaagttgac 3480
ctgtgtttgt aatttcactt tcatcttgct taataaatat ctgctggatt cttaaaaaaa 3540
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaggcc acatgtgctc gagctgcag 3589

<210> 22

<211> 767

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03599-f

<400> 22

actggtttga tttttctact gctacggaat gtattttaaa cacatatcg tttttttct 60
tggaaantaa gttgattagg accacagatt tggtttagnn aggtaatat tttgaaatac 120
tacaagggtt agacagtcca taaaatcgac ctgtttata atttaccatc ctgaaagtcc 180

agaattaaaa tatggaagca agaactataat aattgattag gatgcttggt aggtttttt 240
cattgttcaa atattcattg cacagtggat tgtttgatt agtttagtatg ctttttttt 300
aattaattca gtcttctgtt aatttttaag ttttggtag tgccacaagg aatttaactt 360
tttgatttgt ataatagaaa actgaactag gaattgtag cggggtttg aaggatgtgt 420
actttccttc aaaataaaagt ggtagatttt caaaattta cactagttag ttctttat 480
tctaagttaa atgtaagttt gtaaaattat tttgggttc ttctacaaag gaaaaaattg 540
gatttatata tataaggta ctgcataatg atttcatttt gataatgtgc anaatggcct 600
cataagctca cagaaggtaa aaaaaannnn nnnnnnagga aaaatcagga tttcactggt 660
ttaaaagaaa tctcantttt aattttggaa tntaaaaggg gatttggat ttgtgaccat 720
tttntttcc aaaaaacacc cattcttag naatgggntt gaattaa 767

<210> 23

<211> 767

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03599-r1

<400> 23

ccttgagtt tcnttataac ttcctgtaca aatcaattat ctataaaata atggtaacn 60
tttactcctt aattcacaaa aagatcacaa anngcaagat cttcccaag aaaaccttac 120
tgtaaaccaa gacattccca ctat tagttttaa ctcaaaggaa aagaactcaa 180
aggttggagaa agacaaactg gagcatgtt cttttattt ccagttgcac acctaattc 240
tgcagatgga taatctgggtt gagataagca ttgccatctc tcaattttt caaaacaaaa 300
agctaccaac aagaagttaa tggtaagaa aaatttgcctt caaaaataac acanttgaga 360
aatagctttg tattaagtgc agtacttata acatccctga tgtcaaatgt acaaaattt 420
gcttttaggtc actaaaggcat gtttaccctt ttgaagaaac atgtattgct aggtcagcca 480

tcctacttca ctggaaataa cgttaaactt gtagactggc caaatggcca atcaaaatga 540
ctaagaaaca ttatcggng gttttttggc tggttgggtt ttcatcctt ctcttcctt 600
tcggtcaaaa attcagttcc catcctaaac caaactctnt gncctnttgc angggnttan 660
aaaagttgcc nttgncact nttgaacctt naaganggtt ttgcntggta ttgaataaga 720
atccggagna tattntaattt gggtttnaaa attttcccccc taacctn 767

<210> 24

<211> 802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03627-f

<400> 24

gnngnngnnn gttnnnnnnntt tggaattcct tnagcactgt tggcctactg 60
gaatacattt tttctttgtc ttttgaagac atggtttcca actgtgctca gatgcgagat 120
aggaagtctg tggcttttat aagtaatagt aatggctctc agcagatgct tggttgttt 180
tttagagagta tcatacttaaa tacaatttac gaaattaatg taaaattatg gtactgcctt 240
cattccttaaa aagatacatg agaaatgtcc tgcaaatttc cttgaaattt atgactttga 300
tggaggtata ccctcacctt ctgatttgtt ggcattcaaa agttttaag acagagttag 360
caacagataa gcactttga agtagactgg tatttagca tagaaaaat aattttacat 420
gatggatgat ttgtgaatgt ttatcttggaa cctctggaaag aagaggaata gaataattaa 480
cttataattt gccaccagta ttaagagggt ggagactggg gagggacagg ttagtaaact 540
gatagaggggt caagtgggtt aagaaaatgt caacatggga gaatttncta aattaagtgg 600
aatttagactt gncttgccaa tcttttgagt gnattaatgn gctagaatat gataatcaac 660
aacccaaaaag ggaatatatg ccagttgaca aaanttcaa aaatgnattc ctaactgttag 720
tttcaactgg ttaaatcctt tangatttag ntaaaatcct tgggattaag nccatcttta 780

aaaggaactt aaaatntgat tt 802

<210> 25

<211> 795

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03627-r1

<400> 25

gaggggngnn cttgtggcct ttttttttg ntanggta aggtctca ctgttgcc 60
ggctggaatg cagtggcaca accatggctc actgcagcca tgacccctg ggctccagtg 120
agcctcctgc ctctcagcct cccaaatgc caagactata cacacatgcc ataaaggctg 180
gctaatttc ttatttttc gtagagatgg ggtcttgcta ttgccccaga tggtcttcaa 240
ctcctggcct caagtgattc tccagcttg gttcccaaa gtgctagaat tataggcgtg 300
agccactgta cttgcctac aaccaaattt gagtaacaga ttatattgt gaaactgtt 360
agtatacatg gcttccatgt aacatttat ttggggaaag aatgtttcat tgctaaaaa 420
agctcataaa tcacgaatgc atgttagtta tcattttata gggtacaata tcagaaaaag 480
aaatctcctt ttgcaccaag aatgggttca aaccaacact tttgcactct tatttagaat 540
agattaatac ttgtaaagcan gaaatagtac ctcttntggg caacagntat gggaaacctt 600
ctnctttgaa atgnccatttc ttaagaacca anccaaaaca ncttnttact ttngggccat 660
tgganttaga atctgnttca ttnatccata atagttctan ttttttgnt ggnccctta 720
acactttgnt ccaaanttng gngganctng ctggcctnn aaagctgaan nngtnccan 780
tanantttc cgttt 795

<210> 26

<211> 804

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03630-f

<400> 26

nngnnnnagn nngttngngn ngnnnnnnnnt ttggantcct tgncaactgtt ggcctactgg 60
tatgtatgtt gcaaacctgc acattctgca catgtacccc agaatgtttt ttaaaaaata 120
aaatactttt aaaaagagag aattgttatac ataattttaa acttcctctg ctttcccttg 180
cctgaaaatt ggagataatg atatttcctg ttaatatacc tcttgaggat tagaaaaaaa 240
gttatatttg tcatcatgat tgggtgtatc aaaaccatag tcaatctcaa ccagttactg 300
aatgctttg attttggcta ttagacttta atgagtaat atgaacataa agagtcatcc 360
agaaaaggca ttctgctctc cctatccttt ctttcctctc accctctttt cttttaatc 420
actaagaatc actccattcc cagtgttttt gccagcagtc atttcataagg aggcaaata 480
tacttttaag cagtatatgc ctgaccttta aaaaaatggt agatataatgt ttggcaactt 540
aaggtaacag aatactaagt actggattgn cagtcaaata atgaagtcca tattctgggt 600
taacatcttt aagttgnat tgcagtcatt taatatcatt cattaaaagn atactaatta 660
catttcaggg gcactatata tggaaaatca gaatncaaata ataaggtaa tttttcctc 720
atgcaaaagg gaaaaccnca aancctttna atgggatcnt taataattaa aaaggacnt 780
ttcattacta ggagaaaaag gttt 804

<210> 27

<211> 766

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03630-r1

<400> 27

gagnggnnnn nnctttgtgg cctttttttt tttnttttga aatggatttt tgctcttgg 60
gcccaggctg gagtgcaatg gtgtgatctt ggctcaccac cacctccgct tccctgggttc 120
aagacattct cctgctgcag cctcctgagt agctgggatt acaggcatgc accaccatgc 180
ctagccaatt ttgtatttct ttagagatg gggtttctcc acgttggtca agctggtctc 240
gaactccaa cctcaggtga tccgcccacc tcggcctccc aaagtgcgtgg gattacaggc 300
atgagccacc gcgcctggcc catttgttct tttttagtgc ttgatttttag attgcatata 360
gaagagagac caaactgcat agaaaagggc ctttacaaaa agaaagaaaa tctgcacttg 420
catttctctg gctcaatgtc ctttctcctc aaagcattct ctttctctc ctacctctt 480
tcagaacaaa ccaatttttc cttcatctct acttntggta cccagctnac tttccaaatc 540
ctagacacgt tatctaagtt atgaagctt atgtcatccc aagaacttta tttagccatg 600
ctccaaaaaa tgggggatct tgcanggagg aagcaagtaa cacattgaaa ggcacattgc 660
cccaanggaa aagccagacc ttgacagaga cacntgaacg ttggtaagg aagcttaggag 720
tctggnctaa tggtgaaaaa tggaacngga ggctactaaa tgggca 766

<210> 28

<211> 751

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03637-f

<400> 28

gcctactgga tattggggat tcatatgctt atgcagaacc ccaaatccta tctttctctg 60

tgttcactct tttggctgta cccatgtttt caccataacc ttttcgtggc aatgtgtaat 120
 aatctttggc tagtctatgg tgggtatac ttgcacggc atgttaggaca cgtacctcca 180
 tttctttcta tgggtctctc tcttctgcct cttttttac acattgtcat tatatagaga 240
 gagtattata tcctggaata atttatttaa tgaagggaa gttctttaa taatcctagt 300
 gcttgcagg tttcccctt aacttttatt tacttttact ttgaagaact aacagtagaa 360
 ccttttatttgc ttccaacata ataggatttt tttcttattt ccattgagct ttttgggttt 420
 gtttatttaa tattgntctt taataacttt ccacaacccg ttatatctt atgggttaatt 480
 attttctcac ttatttata attttggatt ttganatcat tttaagtga gggtttcaa 540
 gtggggaaatc tatgtggcat ttggaagatg tgccttcca gagtttggtt ttgggttttg 600
 ggntggtggt ggntttttc tggggatcct ggtgacctca atggttccaa tatatatttgc 660
 aatgctcaac ctgagtaagg aggctatgg ngacaaatnt aagangaggc ntggtnctt 720
 catccctatg acngccaaaa tcccaatttt n 751

<210> 29

<211> 749

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03637-r1

<400> 29

gagacagggc ctcattatgt cacccaggct ggagtgtagt gcaatcacag ctcactgcag 60
 cctcgacctc ctgggctcaa gtgatcctnc cacctcagcc tcttgagttgg ctggggcat 120
 aggtgcatgc caccacaccc ggctagttt ttttcattt ttgcagaga tgggtctca 180
 ttatcttgc caggctggta ttgaatttct gggctcaagc aatcttcctg ctcagccctc 240
 ctgaagtgc ggaattacag gtgtgagcca ctgtgcccag ccaattttt gctttttaaa 300
 aatctgattt gctcattgtt gtatctccag tgcagaaac agtgcctggc acagaaaagc 360

agcctgataa atatttatgg aatgaatgaa tgtctaaagt agtcactgaa attaattata 420
ttctcattt tataatctcat tcatcaatat catctcttaa acatcaaaag aaacgatgtc 480
caataggttt agctgctttt attaaagcct tttaagttga tatagaacat gnattatgac 540
taggtttaaa tcaatcttct tataaaatnt anccagatgc tnttaaaatt aatcatgtca 600
cttttaaagt tccaatccat tgaaaaagtt tgaaaaattt aaggctctt ttatccaaa 660
ggtactcaac agtaagccaa tnccatanti nggctataa cctacccgac ttttttaaac 720
ggcnnnnnnn aacnntttgg atttaaaaaa 749

<210> 30

<211> 735

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03742-f

<400> 30

cactgttggc ctactggaa gaaacctaga actatgaatc tttagaatgga agtcaagatg 60
aaaaggcaaa agaaaggatt ctgcattttt cttggatgtt tcaaattgtt ggttttggaa 120
tattcctcta tttgatttgc ttcaacgtac gaatctgctc ttggaaagag agagattcct 180
gtgtgtttac aggacatata aatgtgctcc aaaggactga actaacatgc ctggaaatgt 240
acatatggaa tgaatattgt catttagtgc agttatcatg gaaagttata tcattttctt 300
gtaatattac aacagctcaa aatgtgtttt gaaactttt ttggaggtgc ctttacagaa 360
tcagcaatac attcaaatca gtgtgtgatt ttttttttc ctttttgagg aggcatttg 420
gttttcagaa acagcctaca gtaattact gttatttcta gtgactacag tggtaatca 480
cacattttag ctgtttggaa tcaaaagcag acttagattt aaaaataact aaaaataatt 540
ttctcatgtg gtcataaag cacatggaaat tgggttaatg nttaatgtc aaactttatg 600
tgagccagan gatgaacctt ttgaaagcat aaatgcaaat agcaagaagt ttctctcat 660

ttctncatct gaaaactgctc atcatgtatc ctcanaatat tancatgcac gtnggactct 720
tctnaaancc ggggc 735

<210> 31

<211> 735

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03742-r1

<400> 31

tnccctttg agatggcgtc tcgctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg gccgtgatct 60
cggctcactg caagctccac ctcctgggtt cacgccattc tcccgcttca gcctcccgag 120
taactgggac tatagggtgcc caccaccacg cccggctaat tttgttttc tatttgtagt 180
agagacaggg tttcacagta gagccaggtt ggtctcgatc tcctgaccctc gtgattcgcc 240
tgccccggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc caccacgccc tgccacattg 300
ttactttcca ttgaaactaa atacaaaag agaggttcat agaggccttc agtgttagtt 360
agtaatgaca gtttactgcc ttttgctttt ggaaagaaga aaatatacat agttcacaga 420
gctctgcctt caaaggcaca tggagaatgg gagttagct gtggcattac ctgggaact 480
ttagtgtatag ccacctacaa tttaaaattt tgtaaaattc gtgtcagaaa tgcatctg 540
taaaaacttac ttctacatag agaaaaata ataatgcac tggatttat taataccttc 600
ctgaaaaaca ccaggagaaa aaaagcncag gaaaatcaac tcctgattcc atgaagctct 660
ctaaacangt cttgagatan gnaaagctta ccctcctttt cnaacagggng ttccaaaagg 720
ctnccctgata ttatn 735

<210> 32

<211> 738

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03761-f

<400> 32

ctactgnat gaaaaggatg agcaaggaga aatgccccaa aggagactga cccggcgcgg 60
tgctggcggg agcgctcaag ggcagcggat ttgttgtgt tgctgtttc ctttgtgggt 120
gtttggtgct tgatttccag aaactctcca gcgacttgga cttcttcttt tttttttttt 180
cttttagat agaagtgact gtgtggttgg tctctgaggt atttggggga ctctgtattt 240
gctcgtttac gtgttgaaa aaccaagtgg ctttgggtt tcggccctatc ccactccctc 300
tcttcctgc tccattgggtt ccttaagaaa tgctatattt tgtgagtgca agctggcttg 360
gggagccctc tcttgtgtaa atgtcccca tggttctgaa aagtgcgtgt agttaagtc 420
ccctcacccc cagcactgcc caaacagggg ccaagtgcgc cccaaattcca agaatgaagg 480
cagagcgaca acagtgcgga caccggct gctagccac ggtgaacccg gcggggttgc 540
ccaccagttg cgaaagcccc ctgttctnaag gagcacgcgg acctcggtgg agatctncaa 600
tgangcttaa aggaacccaa ggccctcgcc gggttgggn ttggcctcan tgcattggac 660
ccctggtnntt ttccctgaag gctggctcgc gtggccggcn cgggtggtgg gccttccgg 720
tcttgccnna ggaccaat 738

<210> 33

<211> 785

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03761-r1

<400> 33

gnntgnnnnn nttttgtggc ctttatttga atccctttt ttttttcttt tttttttttt 60
ttttttttt ttttttttag ggccagcgtt tgggctccat ttgatcaggn cagcntttat 120
tagtaggaag cngnaacatt tacaactggt cctngggcag gaaccgggag ggccaccacc 180
cgcgcccgcc cacgcgagcc cagccctttag gggananagc agcgcgtcca atgcnctgng 240
gacaaacccc aaccgcggcg aggccctggg ctcctttaag cctcactgga natctncacc 300
gaggncggc gtgctccctn agggaaagggg gcttngcaa ctggngggca accccgcgg 360
gctttaccgn gggctnnncan ccgggggtgtc cncactgttgc tcgctntgcc ttcattnttgc 420
gaattggggc gcacttggcc cctgtttggg cagtgctngg ggtgagggga ctaaactaca 480
gcactttca aaaacatggg ggacatttac acaagagagg gctccccaaag ccagcttgn 540
ctnacaaaat atagcattttn ttaaggaacc aatggageng gaaagaaaagg gantggata 600
tggcgaaac cccaaagccc ttgggtttt caacacgtta acnagchaat tcagattccc 660
caaatcctta nagaccaacc cacagtnnct ttttttaaa aagaaaaaaan nnanggaana 720
atncaaatcc ctggaaagt ttggaaatc aaccccaaa nccnnnnang gaaaaccggn 780
ccccn 785

<210> 34

<211> 743

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03784-f

<400> 34

cctactgtga agaagatgaa gaagaagtgt ataaaatggc tggtgtgatg gcccagtgtg 60

ggggcctgga atgcatgctt aacagactcg cagggatcg agatttcaag cagggacgcc 120
 accttctaac agtgctactg atattgttca gttactgcgt gaaggtgaaa gtcaaccggc 180
 agcaactggt caaactggaa atgaacacct tgaacgtcat gctggggacc ctaaacctgg 240
 ccctttagc tgaacaagaa agcaaggaca gcgggggtgc agctgtggct gagcaggtgc 300
 ttagcatcat ggagatcatt ctagatgagt ccaatgctga gcccctgagt gaggacaagg 360
 gcaacccctcct cctgacaggt gacaaggatc aactggtgat gctcttggac canatcaaca 420
 gcaccttgt tcgctccaac cccagtgtgc tccagggcct gcttcgcate atcccgtaacc 480
 ttcccttgg agaggtggag aaaatgcaca tcttggtgga gcgattcaaa ccatactgna 540
 actttgataa atatgatgaa gatcacaagt ggtgatgata aaagtcttnc tggactgctt 600
 ctgtaaaata gctgctggca tcaagaacaa cggcaatggg caccaacttg aaggatctga 660
 ttcttcaaaa ggggatcanc cagaatgcct tggctacatg aaaagcacat ccttacgcca 720
 agaatttggaa tccgacatnt gga 743

<210> 35

<211> 778

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03784-r1

<400> 35

gnngngnnnn nnntgggtggc ctttttgan nnccnntttt tttttcaat gtgtgttaag 60
 tcacttgttt atttctcaag atgtgcacac tcaagtatga agctggccgg gacaactcat 120
 ggctccctagg tatgtacagg ccctttgatg gcttgggtta cagacaacct catagctgg 180
 gcaccacaca cacgagataa aacaggaagc ctaaaaaccc caagccacac caagaaaaat 240
 gagagaggggg agggcggggt aacaatgcag catcccgccgg aggaaactta atgcacaagg 300
 agggagaaca gaggggtggaa ggcaagccag cttcgtcttc gccgcccgcag ctgctgtgtg 360

gtggtcaggg gactgagttc aacaggtcct tcaggaagct ctctggatcg gtgatttctg 420
ataaaaagacc ggccacatcg aggaactctg agaaggtctc cactggcatg aactcctcct 480
ggaagggtttt cagggctttg tcggcagctt cgtanatggg catgtcggtt tggcggatgt 540
actcagcggag agagcaggac cagcctcctn tgnngttactg gtangcacct tcttaaacat 600
gtgnaaatga gatcgacgag gnccaaaaga gaagggaaga acggttaacgg aatagnccctt 660
cattgcttat ctgncaacct ggnnggttca cctggagcca ttgcccagcc tnnnanggca 720
ccaacagctt ccgaagagatt ccaaccctggg gnittcattt ttangggcaa gatttaag 778

<210> 36

<211> 814

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03843-f

<400> 36

gnngngngnn ggttnnnntt tgaattcctn tgcactgttg gcctactgga cgaaaaacat 60
attaaaaacaa acccagaaga actgagagag attgtgacat ctataacttga agaatacaca 120
agtcaagaaaa attggatttt ggttacctgt cttgaaactg aggaaatggg agaggagctg 180
atgatggagc acccaggcct ccaagccatc acgtctggtg aacacacctg ccaagttaca 240
tctttcttag ccttctcaaa gccaagtccc actatttgct ccatgaacag taacatctgg 300
caaatatgca ttcagttgga aggaattggc cagtttgcatt atgcacttagg aaaagacttc 360
tgtttgctct ttagtgcagc cctttagtcca gtactggaga aggctggaga ccaaacccta 420
ctcattagtc aggtggctac cagcaccatg atggacgttt gccgtgctt tggctacgac 480
tccctgcagc acctgatcaa tcaaaattca gactattaa gtgaatggna tctctttaaa 540
tctgcgtcat ctggctctgc atcctcatac cccaaaggtc tggaaagtca tgctgcggaa 600
ctcagatgct acctgcttcc tttgggtggca gatgtgggtc aagatgtctt tggccacctt 660

ggccaatttt acgatagaga ctgcttcctt tgcagcgtct gcatgctctg atggcacatt 720
anccaatggt tccaacacag taatcttngg cacctaana gcaaagttag gagaanaggg 780
aagcnnttga accaagacca canntnttgg gaaa 814

<210> 37

<211> 811

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03843-r1

<400> 37

gnggngnggn gntnnnnntg ngtggcctt tttttttcc tttttttact tttcatccaa 60
gaagtgtctt tatttccgtt tgtttctcaa agatcaggtt aggtaaaaca aattagttcc 120
atctcattat ttgaagacag ggaggtgtat gcagatggag gggactgac ctcttgtgtg 180
tgtgtgtgtg tggcctgtga gggagctggg gctatagaga tggtaggcta aggggttaaa 240
cccttagagc caccagacaa tgtcacttga aaacacaagg tatgaaatat aaataatagt 300
cagctacttt ccttcaatcc atttctaagc agttgtgtga tcgatcaatt tataaatcga 360
ttggctaact aattcacctt ctctgctgcc gctgcaccgc ctatggccgg ggtggggtca 420
gcccagcttc tggctggcag taggggaggg atcggtgcc tctgtggtgg gggagcaggg 480
tcactgcagc tccttgagca gctggagcac gttggtcgtg taggggtct gctgccgctg 540
gcccgtgcag ctgcacaggg tggaagctgg ggtggggagg tgtgaactgc acggggcagt 600
aaagctcgtc angaggacca ggtggagtct gggtccacn tcatcaaagt gganggaaga 660
cgctctggca acctcttgn aattcacggc tggttgacac ttggggaaat aagcagctt 720
accncttatt aggcaacctt acctaggnc aagctttnaca aanggggccc agncctntaa 780
aaaagcannt tgaccttgaa ggccacnnnn c 811

<210> 38

<211> 816

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03844-f

<400> 38

gnngngggng gttnnntntg antccttgc actgttggcc tactggcgct catcagctac 60
gtgtccctga aaaaggagaa catcttcacc actcccaagt acgccagccc gggggccgcc 120
ccgaatgtac atgttccacg cgggattccg gtgagtgccg gcctctgtgt tagtgcctc 180
gggaatttgg ttgatggggt gtttgggaa gggaaaggcgt gggggagggg tttttggcc 240
tctccgagac tcttgggccc agataactgc gcgggtccctc cactcctctc tctaattctc 300
ccttcccccct ccctgttatt tttttttaa cccaaagccc ctagaagccg ctgtccaaat 360
cgatgtgatt gcatttctcg tatttttctt cagcatccct tccctcattt cagaaatggg 420
ggttggggga ggcttcagg agggtgaggg tggagggaaa gacggtgtgt ttgttcggga 480
gggggcccggc gagcagagat ggacaggcgt gaggggagcg ccctccccgc gccctgtccg 540
aaacttcgcg gcccgcccg gggccgggtgc tggcggntta atggcgcaag cggcagattc 600
cctngcgc(cc ttttcnttac tccccacgcc tatcaaagga cacgcnngtt tattctcang 660
aagccctgg gccgttctct ttngacctt tccccgnccg caacgcccc acanctttc 720
gggaattttt gnaatttccc cgncccttgc gnaaccaac cccnaaggg ccggccaccct 780
ngccaggnnc gantaccgnt tcnnnttggc cggccn 816

<210> 39

<211> 820

<212> DNA

<213> Homo sapiens

5220>

<223> nbla-03844-r1

<400> 39

gnggngnggn	ggntnnnntt	tnngtggcct	tttntanttt	tcntttattt	aaattggtcc	60
tgatatgtcc	tttttatgag	aggacactac	acacacagga	gaagtttcct	gatcattgct	120
ttgtgcagtc	atgccaagaa	aacaatgcag	atacacctga	tggtgagggt	ggggcgtata	180
gatgtttgtt	gttttagatg	tttttgtttg	cttgggtttt	ttttgtttt	tttgagctc	240
ttgaattctt	aaaagcacct	tttggatctt	ttcctcctat	cctaccttt	atgtaaaaac	300
gctgtccgat	taaatgtcca	cttagaaggt	ttctcttgg	gttcctgggt	gagagaattc	360
gtaatgggca	cgaatgacgg	gtctagaaac	ttcagcgcaa	attgtgacct	ggagaggagc	420
atgagcacag	acaagcgtgc	tggcctcagc	tcgggaaagc	cgaggttagcc	attaaagtgc	480
agcggctggg	gcgagggcgg	ctggtaacg	tgcggctccg	ttccgtcccg	gaccctntc	540
atttggtcca	ccctntggc	cacacacacc	cgagagaaaa	aaagaaaaact	aggaaacccc	600
atctgcattt	ccatcccttc	gggtgccgg	gagaccataa	aatggncgc	atgcgganaa	660
canggcgcac	gccggggcgc	aaggcttga	cccgccggcgc	tncnagacca	ggaataaca	720
ccgnggacag	gggnccggcc	ggcagcctga	nccgttaagc	ctttnagccc	atanaatggt	780
ttttgganaa	aggcananga	aaccgganac	ccaaggaaag			820

〈210〉 40

211 717

<212> DNA

<213> Homo sapiens

220

<223> nbla-03846-f

<400> 40

ggcactgcng gcctactgg tggagaagttt cgagcacagc ttgataccaa aactgactcc 60
actggaaaccc attctctgtt cacaacatac aaagattatg aaattatgtt ccatgtttct 120
accatgctgc catacacaccc caacaacaaa caacagctcc tgaggaagcg gcacattgga 180
aatgatatcg taacaattgt tttccaagag cctggagcac agccattcag cccaaaaaac 240
atccgatccc acttccagca cggtttcgtc atcgtcaggg tgccacaatcc gtgctctgac 300
agtgtctgtt atagtgtggc tggtaaccagg tccagagatg tgcccttcctt tgggcctcca 360
ttcctaaagg ggtcaacttc ccttaagtcaa atgtgttcag ggacttcctt ttggcgaaag 420
tgattaatgc agaaaatgtc gtcataaat cggagaagtt tcggggccatg gcaactcgga 480
cccgccagga atacctgaaa gatctggcag aaaagaatgt caccaacacc cctatcgacc 540
cttctggcaa gtttccgtca tctctctggc ttncagaagaag aaggaaaagt ctaagccata 600
tncaggagcc cgagctcagc agcatggggg ccattgnatg gcaagtccgg ctgaagacta 660
caacaaggc atggaactag actgnctttt anggatcttc aatggagttc attgggc 717

<210> 41

<211> 717

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03846-r1

<400> 41

gattcctttt agcagttaaa cttttatttt actgtttaaa atttttatttt acttttttttg 60
tttttctttt ctacaaaagg caggtgatga ttgttgatct gcaactattg tgggtgcac 120
tccccgaaag ggggcagagt aggaagccag ggaagggtgct ctgaggatgc tttctatgga 180
gggaataagg gctgcaggac actcaactgga gggagtgct gggcccttct cctgtcctcc 240

tcagccttcc ctagctcatg tctatggtgt tgaagaccca ttctgtgaac ttcttcagct 300
tgtccgaggc gttctggac tcctcctgta gcctcagggtt gtcctctcgc aggtgctgca 360
cctccgcctg aaggtgagct ttgtcttctt ttcccttctt caaatcttcc gaagcatctt 420
cagcataacct tcagctggtc cactttagaa gccagagtgagtttactgctg 480
taaggcttca tctggccag aacctggcct cagctgatca ctggtgatgcagcactcaa 540
ggggccgatg gtttcatca ctagcagcaa aaaatgangc tctctggacc tcataagctt 600
tggcaagcat ctaccaagnt ggaccaatcc aagtctgcaa caatgcaagc angggcatca 660
ggccanggtc gggcataagc tggctgcngg gctnctggat gtantgaagg aanctgc 717

<210> 42

<211> 717

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03856-f

<400> 42

cactgttggc cggctctgcc actctcgctc cgagggtcccc gcgccagaga cgcagccg 60
ctccccaccac ccacacccac cgccgcctcg ttgcgccttt ctccgggagc cagtccg 120
caccggccgccc gcccagccca tcgcccacccct ccgcagccat gtccaccagg tccgtgtcct 180
cgtcctcccta ccgcaggatg ttggcgccc cgggcaccgc gagccggccg agctccagcc 240
ggagctacgt gactacgtcc acccgacccct acagcctggg cagcgcgc 300
ccagccgca gctctacgcc tcgtccccgg gcggcggtgt tgccacgcgc tcctctgccc 360
tgcgcctgcg gagcagcgtg cccgggggtgc ggctcctgca ggactcggtg gacttctcgc 420
tggccgacgc catcaacacc gagttcaaga acacccgcac caacgagaag gtggagctgc 480
aggagctgaa tgaccgcttc gcaactacat cgacaagggtg cgcttctgga gcagcagaat 540
aagatcctgc tggccgagct cgagcagctc aagggaagg caagtcgcgc ctgggggacc 600

tctacgagga ggagatgcgg aactgcgccg gcaggtggac agctaaccaa cgacaaagcc 660
cgcgtngagg tggAACgcga caacctggcc gaggacatca tgcgccttcc gggagaa 717

<210> 43

<211> 726

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03856-r1

<400> 43

tttccttt tcnaagattt attgaagcag aaacaagttt gttggatact tgctggaaaa 60
aaaaaagcag ttttaatggt attcaaaata ccttttaaaa agtattctag cacaagattt 120
ttctgtaaac tagattatgt tgtaaacttt tttctaaatc ttgttaggagt gtcgggttt 180
aagaactaga gcttattcct attccaaatc tatcttgcgc tcctgaaaaa ctgcagaaag 240
gcacttgaaa gctgtttctt taagatatgg atttctttt tattcttgct ggtaatata 300
tgctgcactg agtgtgtgca atttttattc aaggtcatcg tgatgctgag aagtttccgt 360
tgataacctg tccatctcta gtttcaaccg tcttaatcag aagtgtcctt ttgagtggg 420
tatcaaccag agggagtgaa tccagattag tttccctcag gttcagggag gaaaagttt 480
gaagaggcag agaaatcctg ctctcctcgc cttccagcag cttcctgtag gtggcaatct 540
caatgtcaag ggccatctta acattgagca ggcttggtat tcacgaaggt gacgagccat 600
ttcctcccttc atattctgaa tctcatcctg cangcggnc atagtggctt ggtagttagc 660
agcttcaacg gcaaaaagtct cttccattta cgcatttgc gttncangga ctcattggnt 720
ccctta 726

<210> 44

<211> 663

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03979-f

<400> 44

gcttggcctg gngangtgc gggattacag gcgtgagcca ccacgccccgg cttgcttga 60
gttttaatca gcctatgtat cctggcagtc agggccagtc tccataacttc agggtgtata 120
gtcaaatcca agtacaactt ttgagcaggc agagaaggaa gtggatatgt gagcgttcc 180
accaaagggtt tcctgaacgc ttggcctggg tcaggcactg gggccaacag ggtggccgag 240
gcagggccct tactcctcag gagctcctga agacccaacc ctgcaggagg agccagggcc 300
ctgagtgcatt gatccttgc tggcacagag tgtgggtcag gtgttaggaaa gagtcggcgt 360
tcatcagggaa aagaacactg tctttggaga tagtctagac ctgcggtaaa gttgatgtct 420
gcctgccagc tctgcacaga gggacagtgc ccaactgcatt cttggatgg cagacacagt 480
gctgacatgt tgctgggtga aggcaagcca cttcttcca tggctcanta ggaccaaata 540
ngtcaacngaa ggaaagatcc ttgaagctga atgctgagag tnaattaatc aaacccaagg 600
ggaaaactac acttacctnt ggagttngaa antttatcaa tgacntgagg ntgagnttcc 660
gtg 663

<210> 45

<211> 698

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03979-r1

<400> 45

gngcangcag atgacagaaaa tttctacaga cacttaatag acagacattc cttaggccta 60
nttcaaataat ctaaattcca tctggggact tggctgtcaa aagataatca tctcttgctt 120
catttctcat ataatttcct aaaccctcggt gtctcagcta gtgcaaggcgt ctgtcatgg 180
cacctgtggc ttgggccaat tctcacttcc cctgaaggc agctgcgtgt agggagcggg 240
ggctgc当地 gtttcactct gactggaggt aaacttaaca tcatttctgc attagtcatt 300
tagagccctg ggctcagtagtac tttccccaa ctggggttct gctttgagc tcgctctgca 360
atttcccaat tctgactcaa ttctctctgg gcccagggag ctgcaacagc acicctccca 420
ccatttctca gctgttagccc tcttgcaggt gtctgccaca aaagaaaaacc agcataacaac 480
gccatgcagg gccactctga gctggggacc ttntgcagtt gcacactggga tctntgcagg 540
tgccagaaga accttacacc agacatccct acagntgaac gctggtccac caggntntgg 600
actttgggaa aagtccaccc gccactactt acccagcaca tgtggccan ngctctgggtt 660
ccaatcatca cngggcaagc ctggctttc caganatc 698

<210> 46

<211> 776

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04008-f

<400> 46

cactgttggc ctactggctt ctaatgtgaa gcaagacaga gcactgcgtt aaatgtctag 60
cagcagattt ttttttatt ggtacatatt atccttcaaa tctgagaatt tggactaact 120
gcaccaaaaga accctctaatt ttggccctg gcacatgcat acttgcataat gtttttattc 180
ttttacaaga cctgcatttt attgaatta cccgaatagc aatatgtaaa atacaagtga 240

caaaatgtga tgagagcttc ttgaaccgg 300
agaagaatca ttatacttcc ttgaattata tttatttca tgtttctcta atgcaaagaa 360
tgtttcatca aatgtatatt ttctgttgct tactgttgc tctgagaaga agctgctgtt 420
tcaaagatgg acctctgagt agctaattga ttcaagtagt tttttatgt tgacacat 480
ttactgctgt tagcagtcgt tttcaccagg tacttacaga gcagattca tacatcatc 540
attcaagggc taaattata tttttggaa atcatggcaa ctacacagga tggtttac 600
caggacggag ttttggtata ttaagtactg aagtttagcac tatggttaca tgcaaaagat 660
taagggaaaa acccttaaag tggacaggtt ttcaaagg 720
gtgccaaaag acttgttaaca cttgcctgg acttttcat ttacaacaa gtcac 776

{

<210> 47

<211> 770

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04008-r1

<400> 47

ncncnctttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttg gaatnanctt 60
tntttccnt acngnnaana ncttttngc ntngantttt aaggcnccaa ngtaaantaa 120
aancccaa nngncagggt tttnaaaanc caaantngt tncnntttt tnggnaaaan 180
gttcaccctt ttntngntn tgnnaanggac ccntnttng ggnnaaaann ganttnntta 240
aatcaaanan tttttnccc ctnggaaaaaa aaantcngcn gtancntnt cncngaatnt 300
ngaaaattnc ntttttttt ataaaggggc cntnctntn ngcctttcc nccaaaagcn 360
ggggggggtt atnctngntn tttaaaaaaa ngtttttcc ngggcengga aaanccttt 420
tttttnctt ttntaaana ncnggnnaaa angttcaagn ntgntaaagn ngcctntaaan 480
cnggaanggg ancttgttaa atcnccntt ncattttagg gcttttng naatnggn 540

ttttnancaa angtannaaa ntgctttng ccntaaagng ggtttcntca aangcttaag 600
ggtttaaaaaa atttgggcn gaaaacaaan tcnttggaa nggtnaacc ggggaaaag 660
gaaaaagtnc nggcaaagtt gtncaagctt tggncttgn ngngnncaa aantgacctt 720
gganccggc cctttanggg tttcctaaa cntttggatg naacanagng 770

<210> 48

<211> 759

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04037-f

<400> 48

actgttngcc tactggttct gaataacttc ttttaccta tattccagca ttccagtctc 60
ctaattcagt cttcacttct gtctgagctg ctattaaacc tgagttctta atttggacag 120
ttttatttcc cagttctaga agttctttt gctcttttc agtttgctg tcctttaaag 180
tttcctgttc cttccagata cttdcaggct tttcttttat ttctttaaat agagtaagta 240
cgattttata atttggatct gataattcca gcatctgaaa tctctggtgg tctgtgtcca 300
gtcaggaaaa tagaaatcag tgagatgtct caagcagaga gggatttagt gaagtatttg 360
attgcaaagg agctggaagg gttggaggag gaggccatgt tacctggttg ttcttggct 420
tggctgctgga ggcatggctg ctgatcccct gaaattttcc gcagctgcat tccgtgtggn 480
tgcctgnntt tgcatctggc tttcccttc ccgntttc aattttccgc cagggttggc 540
tttggagaac ctgacaagac tgnctagcaa gaattcttct atatgnagnt ttcaagcttc 600
taacctntg cannanaagc agaaaagatc tgaatacanc agacaaaatn taaaactgga 660
tatatggcat cccgtgggtt tgctgggtgg ttttgcttnt aaaggcttgg tnggccttt 720
atgcctgggt aattingggg accgggnntt taaaaatan 759

<210> 49

<211> 808

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04037-rl

<400> 49

gaaccctting gantgtccct ctacanttn gggaaaccnc ccnnntngng ancttaaang 60
nngagntccc cannanttna acccttttt nnangcnacn atcnccctgga nacacngggg 120
ccttttngca aanncatanc cccccccntn ncangtnncn anthananact acngtntaat 180
gtcacatttt aaanncanc acatnntann acatacgcac taaaanatna atacagncan 240
aaatancacc anntgntcca nnnatactgt ttataaaaag tctanactgc atanttganc 300
aantgtncc nntataatta atancntca anncnnccaa ccanntgat tgncnctatg 360
acaaaannaac taaagcacgt nnatngnant ngntncntt nnnaaaactt tcncagtnntt 420
aaaatntaaa agcatnacta gggganctna ancntnacca cnccnacccn taagccnnna 480
aagngncatc acatnacntn ctaactctnn cttaaaaant nctggaaacc acccanaccc 540
tantnatgct nnnncntnn cctnntaanc gnnngaan an tnnnaactct atanngntct 600
anaaaacaacn ctcannannt ctactaanta tcnttnacaa ntctacnnnn ntaattcnta 660
accnattct nannnannt tttnancntn ncaacntggn aactaccctc gtttnancc 720
nttnctacct tcagacttan gnttnaattc tntgnannnn gnngnntatc ntctataactn 780
ncttanntcc canttctncc nacnnccc 808

<210> 50

<211> 719

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04125-f

<400> 50

gganttcct tttttgtag tttacaatt ttatttctga aagtaaataa aaatccaagg 60
acaactttg agaatattat ctaatatgtg gcctgactta aaataataaa gaaaacactt 120
agaaaatctt actgattgtg aacagaaata caatcatatg gaataacact gtatctaatt 180
gtggacatag aaacataaag aaaaactgtg catttcaa at agattcacaa ggctcattct 240
gataacagaa tcacagatat cttagtgc tcataatagaa aactgtgtgt aaaataaagt 300
attagattaa taccagcagg gcaaactgac agtaatagtt taacaagaga ttgaactaga 360
agtttcacga aagaaaaaca aactgtaga agtctaacac caatgagtga aggaagaagc 420
aaaaacctac ttacattgtt ttgaatgtaa tacattgaag tcatcattga ttgaataaga 480
acataactta ggtttataac agagtttatt atcaggttgg aaaacaggca atttctaatt 540
catgtaagta ttgnctttca aatggtttt tcctaaattg gctacaaaac taggtaatg 600
ccaaaagcct attaaaata taatgnatct tgaaatacag atgttcctca actaacgatg 660
gngtacatnc tgataaaccctt ctggaaattc aaaatccatt aancaaaaat gcatgcgan 719

<210> 51

<211> 732

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04125-r1

<400> 51

tgttganncc cntttttgga gttttacaat tttatttctg aaagtaaata aaaatccaag 60
gacaactttt gagaatatta tctaataatgt ggcctgactt aaaataataa agaaaacact 120
tagaaaaatct tactgattgt gaacagaaat acaatcatat ggaataacac tgtatcta 180
tgtggacata gaaacataaa gaaaaactgt gcatttcaa tagattcaca aggctcattc 240
tgataacaga atcacagata tcttcagttgt atcatataga aaactgtgtg taaaataaag 300
tattagatta ataccagcag ggcaaactga cagtaatagt ttaacaagag attgaactag 360
aagtttcacg aaagaaaaac aaactgtaaag aagtctaaca ccaatgagtg aaggaagaag 420
caaaaaccta cttacatgtt attgaatgta atacattgaa gtcatcattg nattgaataa 480
gaacataact taggtttata acagagttt ttatcaggtt ggaaaacagg caatttctaa 540
ttcatgtaaag tattgncttt caaatgtttt ttccctaaat tggctacaaa actaggtaa 600
tgccaaaagc ctatttaaaa tataatgnat cttgaaatac agatgttcct naactaacga 660
tggnggtaca tnctgataaa cccactgtaa attcaaaatc cattaagcaa aaatgcacgc 720
gatntcctaa nn 732

<210> 52

<211> 772

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04267-r

<400> 52

ttntgtggcc tttttttttt tnnttttaa gtaatggta aagtttattt catttttaat 60
aacaattaga ggacaaaatg tttaaaattt gcagttaaa acatgcacat tcacaaaagg 120
ccaatgacac ataacactgc atagaaataa tattactcaa tttaataac tataaaacac 180
agtgcacca acatcaagat aaacaaacct gagaacta ctataaccac agattcaata 240
ctctccactc atgcagcttc acaatttcta cagcagttc aggaggaatg gttttcagg 300

gagctgaaaa tactacttta tctttaacgc aaaactgcag ttttctgttag tagctgcctt 360
ccaaggctgc cctgttttc ttaacctaataa aacttggaaa atgtaaaaaa tgacgattaa 420
agtagttaaa caacagatag tatttactgc atttatggct tccatttaga accatgaaac 480
ataaaaaat tattttaac tattctgctc acatcttgc aagaacagat ttacctgtgg 540
aaaggtgctg gtaattcaaa gtaagcaaat atgaaatcta agtttctact taagggagat 600
tattgctgag aagtttgaaa gccttantaagaaa gaaaagtctt aaangcagct taacnggaag 660
atcaantnaa ttggtcaaaa ttcttgaaa ataatctact tattaaaaaa gtgggcccgt 720
ggnccantaa ttggctctgg aattttaaat tcaggttaggc cggaaaaac tt 772

<210> 53

<211> 779

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10294-f

<400> 53

gcactgttgg cctactggnt gnggttaccc tgctgtgtgc tgaaagccac cctggtatct 60
gcttggttct ctcttttgc a cttgatgaaa tattcacagg tggttacagt ctcagtcacc 120
actgtttca gtatcaagct tggtgctgaa caattgctca gtaaatgtcc atcanatgaa 180
cagtggttac ctacttggaa aaacataata aatgtattt gtcctatcac ctaactttat 240
ttacaaagga attttaataa gaatcataaa gcgtcagaat agggaaagaaa ccatgaagtc 300
accagaggaa gtgggtggtaa ctgtttccca gtgaaaatcc ccaaataaggt ttatgtggc 360
aaatgagaag gaaccttggaa aagattccac tggaggcat ttgatttcc cagagtggc 420
tggccctgt aatgcaaaca cagatctgat catgagctct gagccgagca gacttgctct 480
ttttgaacct actcctgcta ggattcttgg gcccttcaag gggcactcca gacttaggta 540
acaggggttt ctaccactac agaagtgtgg aatattatgg gaataactata aagtgactct 600

ggtnccttca accccttac ttccgcttac ctnttcatca ctctgnccc attgctgact 660
tcttnntgggt ctgangaagc tcttcttctg actnaggatc aaggccagcc tttagcccttg 720
nccaccatca ttttcatttc acaaggagca cccttcantt ctaaggctgc gtgcggggc 779

<210> 54

<211> 788

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10294-r1

<400> 54

gttncccctt tttcaagtct tagcagaggg gagatgtaga acaattttca aaataaaact 60
gattgccatg gagggcttta tgaggggtgag atatccatcc agtctaagta ctatgggcc 120
tcagatgaga cctcaggaga ggtcaggggg agcttccatg gggggtaggg ccgtggtcca 180
ttgctgctgt ttatttcctc tttacctgag aaacgtgtgg gctggactcc ctggccctgg 240
gaagggccct ggcagccctgg gtagtggaga tgcctcttct ctatccttat gtaattattt 300
gtggctgngt ggtcttgatt atcttgacat ttaaatgctg agtaattttc tcaaaacatt 360
cacactctct gagggatgaa tgcaatttct gctgtgtttc agacggcagt gtataaatgg 420
ggtaaaaact gcatataagg gcctggagct ggtggggttg ggggactttt gagaacccag 480
aagctaaaag tcaaaagctg ttttgaagaa tttaactgct ttaagccca tagtgatatt 540
cacaacctga gcacattaat tggaagaagt tgaacagaga atcagaaggg aattctcaga 600
tggggcanan ctggtgcaaa ctcctggga cacccgnaca actttgaatg anggaaacga 660
gggcagcaaa tctcctcatg ctgatccaa ggcctaacc caccttattt gacatttgag 720
ctntaaaatc tagagaagac atntnatttc agtaggaagt aaaaaacggg ctttcacagg 780
gaaggaag 788

<210> 55

<211> 781

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10449-f

<400> 55

ngnnnnnnnn nnnnnnntgg antcctcgcc actgttggcc tactggcctt tcagataaat 60
acaagctaag tagcgaaggt accttggaaa tatctaacat acaaattgaa gactcaggaa 120
gatacacatg tgggtcccaag aatgtccaag gggcagacac tcgggtggca acaattaagg 180
ttaacgggac ccttctggat ggtacccagg tgctaaaaat atacgtcaag cagacagaat 240
cccattccat ctttagtgtcc tggaaagtta attccaatgt catgacgtca aacttaaaat 300
ggtcgtctgc caccatgaag attgataacc ctcacataac atataactgcc agggtcccag 360
tcgatgtcca tgaataacaac ctaacgcatac tgcagccctc cacagattat gaagtgtgtc 420
tcacagtgta caatattcat cagcagactc aaaagtcatg cgtaaatgtc acaaccaaaa 480
atgcccctt cgcagtggac atctctgatc aagaaaccag tacagccctt gctgcagtaa 540
tgggtctat gtttgcgtc attagcattt cgtccattgc tgtgtacttt gccaaaagat 600
ttaagagaaa aaactaccac cactcattaa aaaagtataat gcaaaaaacc tcttcaatcc 660
cactaaatga gctgtcccac cactcattaa cctctggaa ggtgacagcg agaaagacaa 720
agatgggtct gcagacacca agccacccan gtgcacatt cagaactata catgtggnan 780
n 781

<210> 56

<211> 790

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10449-r1

<400> 56

gnngnagnnn nttngtggcc tttttttt ttnttttatt ttggtagttg tttttatgga 60
tgtgaaaaat attaccactg caactagcaa gaactataaa tgatacatta ttgcaagtgt 120
tctaaaaat cagaacaaaa ctaatttatt atagttctgt ctccattata caccacgtgt 180
tggtgagttt aacacaacaa aattgtcttt tcttttaaaa gtgtctacta aagataaaaa 240
gaataagata acaattaaca ttagtttgt tacattaaaa aatctgatat acatatttct 300
attgcctgtt agcttgttct aagcctcttt aactattaca aaaaaaaaaa aaaaggaaag 360
aaaaagaaaa ttcattgttt aaaggcaaac attcaattca gttgatacaa cattacagta 420
cagtcaacta acatcattca acgaaggtaa caagtcgtc cttagcttct tgagttaaaa 480
gtctatagac cagattgcta caaaagtttc aatgctgctt caaaaccata tggtagctt 540
ttggaggaca aagtctttct acggatggct tcagaagggg catgctactg gtaaaaagca 600
caggggaaac cccatcctgn cattaatcat tttattgagc actgttagtta gaacagcatt 660
attgagntta agcacaacaa ctaaaataaa ataataatat aataacnacataaataatgg 720
tnagaattaa aaccaacnca gactgggaag cctaaagcgc tggcagccgn gcaaancctt 780
gcgatccctt 790

<210> 57

<211> 2336

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10527

<400> 57

gtacggaagt gttacttctg ctctaaaagc tgcggaattc ctcgagcact gttggcctac 60
tggaatgcga gctgagcaga cagggctgca aggaaatctg gcgcgggtca atacctcgac 120
tagcctgggt tccagtatct aattttttt ttgttttaac tgacaaactc atttctctac 180
tgggacagga tgctgtgctg gctggaagtt ccatttctac agcaagaatc ctatctggaa 240
acacagaagt tgcctctag ccacagcagc tcgaactttt ttgattgtcg ttgctgctt 300
ctcccatcac ccccatcccc ttttgacaaa gatccaactg taaaaagtc tacgtaacag 360
ttcaggacta cttcggttct ttactgggt aagcaacttc aattttttt ttttaactaa 420
aagccatttt aaaattgaat ctgttgaggg gcttgactaa aatctttaa gtaatttg 480
taatggaata ctgtcagtg 540
gaacagaagc ttttataca catccataa cgcaactgg 600
ttataaggaa cacaagggtt gcttccatt cttgcctt agataattaa ttttttgg 660
ttcttaaaat ggagtattta aagaaggaag aaattcaca 720
ttagaaaagt ttgaagttt taccacctt tctatctcta gttttgtgtg gccaaacact 780
tgtgccgcct gggcggtgg gggtagaggc aagcatagac agagaggaac taagccagac 840
atggacaaag gcacgagcca aaaccagaca gtcctggccg ttcgataggc cagcagtgg 900
tgagacaggt cagccagctg cagggcgccc agcggggggg cgggttaggga catggatgt 960
tgaggtgctc atgcgtgca tcgtgactag attctgaaac tgccagccat tttccagct 1020
ccgctttgtg caatctaaag gaatgcatcc cctctgaagc agtcttgcca gagcctagtg 1080
agggagagaa gtatggtaaa taccacaaca tatggaatca gaaaataccg ggaactggag 1140
tggcaaggg ggaatgcaga ggggtgtggaa atttttagt gatctggaat gtgttgatgt 1200
acaggaagt ccccaagctt ctccccacc aactcttctc agtcgcgcct gctttgtct 1260
aactcttgta atctacacac tactgcttac aaagctgtct gagtttaaga caaaaagaaa 1320
cctaaaagtc tccttacttc atagtagctg tgatatggaa ggaatgtaaa agcatgaccc 1380
tttaagccta tggacatttt ttcaaggata caggagaaag ataaaataat tttccacaga 1440
aaaatgagaa ttatgaatta tatagttcag gttccaaatc taattttaa aagaattctg 1500
attctgctac actttacaaa tgcttaggtt gttcctaatt ttgaaggaga cttgtttat 1560
ttggtaatg cattgcattt gaacttgg 1620

gagaaaaatg caaagtaata agtagaatgc acttggggga aaaaaggagg attttccct 1680
tcatggttg gaaagtattt taaagggttg ttttcttcaa aaaacaagct ctctcttact 1740
ttctgcacatct atgctataaaa gataactatg ctataataaa tgtaaggtag aaaactttaa 1800
agagaaaata acagtgttct aagtgaaaag ctacttagca ttttcccaa ctcacacatt 1860
atcaacagaa acactaaaaa ttaagagaaa agcggccaaac taattaaata gctagcctta 1920
ttttgggggt atggataga aaattaagtg tgaataaaaat gatacttggg aatgtttctc 1980
cctcgtacca caaaggatgt tagtggtcag cctacgagtt aatccttctc agcatggctc 2040
tgagccttca tgccgagcag acgttattca catgacgatt cggaaagtcc attcatatat 2100
ctcgctacct ggatttgaat agaaaccaga cagcaattct ttagttccag ccaccattcg 2160
ccccactgga caatagcgat ttgttagcac agagtcacag gctgtggac acaaagctt 2220
gagctgcaga aagatggggg attcagagaa cagggaaatta caggctcgat gcactcctgg 2280
cagctctgag aatacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaggcc acatgtgctc gagctg 2336

<210> 58

<211> 779

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10589-f

<400> 58

nnngnngnn ngnnnngtgg gggnnnnnnn tttggaattc ctngngcact gttggcctac 60
tggAACACAC gcccggagggt cgcacgccgg ttccagttgt gattgctgga gttgtgtatt 120
gccaggaggc tctccgagat tgggtcggg tcactgcctc atccacccgga gcgatggcgt 180
ttctccgaag catgtgggc gtgctgagtg ccctggaaag gtctggagca gagctgtgca 240
ccggctgtgg aagtgcactg cgctccccct tcagtttgtt gtatTTACCG aggtggTTT 300
catctgtctt ggcaagttgt ccaaagaaac ctgttaagttc ttaccttcga ttttctaaag 360

aacaactacc catatttaaa gctcagaacc cagatgcaaa aactacagaa ctaattagaa 420
gaattgccca gcgttggagg gaacttcctg attcaaagaa aaaaatataat caagatgctt 480
atagggcggta gtggcaggta tataaagaag agataagcag atttaaagaa cagctaactc 540
caagtcagat tatgtcttg gaaaaagaaa tcatggacaa acatttaaaa aggaaagcta 600
tgacaaaaaaa aaaagaggtt acactgctt gaaaacccaa aagacctcgt tcagcttata 660
acgnnttatgt agcttgaaag attncaagga gctaanggtg attcaccgca ggaaaagctg 720
aagactgnaa angaaaactg gaaaaatctg gctgactttt gaaaaggaat tataatntcn 779

<210> 59

<211> 757

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10589-r1

<400> 59

gagnggggn tnnnttngg gcctttnnn nccnttttt tttttttttt tttttttttt 60
ttgggtttca acaaacttta tttatgaaca ctaaatattc atgntaattt tcaagnatca 120
taaaagtctt taaaaaaaaa cattaaaaat tataaacaca attcctagct cacaggccat 180
aaaaagcagg cagcaggctg gatttgcattt acaggccata gttggctggc tcttaaacag 240
gcttttatac nttagcaaa gggnttcaaa ttccagagac tttggagact tttcgntttt 300
tanatttctc attttaaaac acacataata caagtttct ttctggatca atataactcac 360
gagagaaaat aattcagaaa aaaataaaat tccttactta aaaaaaggaa aaagctatng 420
aacaaatgtt tcgcttaaaa tatatttagg aatgtaaaa ttaaagatta aaaattttat 480
tctatgcaac ataaaataat atgcataaat ctggcacata atttcttgg ttttacttta 540
aaaaaaagac ngtnagaaaa aagnntataa atttctcaag ccctttataa caaagggtgna 600
actaaaaacc gcaatcactt atatgtccac cctnaactnt gaataacaatg ggaattntcc 660

taggaccgnn attacctana agagtctggc tgctttatga aaacnccct tntttccaan 720
aaancggggg ttttacaant tggacaatt tgaaacn 757

<210> 60

<211> 2022

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10590

<400> 60

gcctgtacgg aagtgttact tctgctctaa aagctgcgga attcctcgag cactgttggc 60
ctactggcca gctttattta atgatgataa aataacaactc tttctaaatg aaattttat 120
ttggaaattt tctctccatt acttagttac tatctgagat agaagaacac ctgaactgta 180
ccatattctca gggtgagccg gatataaagg taccagtgga tgaatttgat gggaaagtta 240
cctacggtca gaaaaggcgt gctggtggtt agctttgaat tattttaaat acaattttaa 300
atgtaaatat acctgttttgc aacttcggtt tgggaaggca gtactttcat ttcatttaggt 360
taagagtata tttttagcgt gttaatcatt ccctccttat taccctcata gtactttgtc 420
catacctgcc ttgttagcatt tttaaattgt gtcatctta tgtgaatgaa agacttcagc 480
tttagctctt ctcttgaagt gttaatgtca taagagtagt tgaacatttt gtggaattat 540
taggaaacaa gagcataata ggtgattttg aacaaggaat cagaagcctt tgacttaact 600
caggtggtaa ttcagcatat tatttcctct gcctgggatg ccctttgtt agcttggtcc 660
tgaaaaattt taagactcag gcctaacttag ttgttccga gccaaagggtg ggttagaggtg 720
ttgggacagc tgtagtgtag gcctaattat ttattttat tgaataattt gatttaacat 780
tttttaaagt caaagttctg gagataattt gcccagtagt acattttattt gctgcaagca 840
aagtttaaag tgatataattt gagccaaagt attgctgaca agttatttca agcatgtcat 900
ttacattact ttgttatttg tgggtgacgc aggtggaagc tataaaggcc atgtggatat 960

tttggcacct actgttcaag agttggctgc cttgaaaag gagggcgcaga catcttcct 1020
gcacatcttggc taccttccta accagctgtt cagaaccttc tgattttac atttactgaa 1080
taagatttga gtaatgaaag tctgtgtct taaaactcta aaacagttgt actgcttcca 1140
agcagcagta tttatagtaa cgtaagctat taatgctaac tcttgcattt caagaaacat 1200
tagtcttagg aattcttcaa aaaatggcat cccaatgaaa ataaatttga tgactatatt 1260
ttcatgaagg tttgtgtctt attttaagt tatattgata tatttttctt atttctttt 1320
taagaacagt atgggcttat gaagtagaaat ttatgggtat gtgaatctgg cagaggactt 1380
acgtggaacc actcgggaat attctaaaag taggtttca gatggctaag gttgtctatg 1440
tgtatattga agctagagga gagttggaac atgaagggaa attcgatgtat cccaatgtag 1500
aagaactgct tggtagttt ggaagcatgg aagtttgag ggagtcagta aagttctgt 1560
atctaaggac tcatgactga tgtgatggtg ccagtgaaga tgtatcttct ttttatgacc 1620
cttgcttcc agatgatgca tacccattaa agtagaacta atctgctgtc cctacaggc 1680
ttaaaatcaa acttaaactc agggttttt ttgttggtta ttttttgtt tgtttggttt 1740
tttgggggggg ttttgagac agggcttgc ttgtcaccc agcctggagt ccagtggcgt 1800
gaacacagct cactgcaacc tcaacccctt aggctcaagc aatcctctcg cgtcagtcct 1860
ctcacccctcag ctactcagga ggctgaggca ggagaatagc ttgaacccag gaggcggaaag 1920
ttgcagttagg ccgagatcgc gccattgcac tccagcctgg gcaaaagagc aaaactccat 1980
ctaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaag gccacatgtg ctcgagctgc ag 2022

<210> 61

<211> 2437

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10988

<400> 61

gttacttctg ctctaaaagc tgcggattc ctcgagcact gttggcctac tgggtgtact 60
gtggagactg tcaaagtctc ccggagccca atttccggaa gcggtgagtt ctgaaagaag 120
ttcctgcacc gtagtttccc aagtctgcga atccccacc atgagcgcct cgggcgtact 180
gtcctttacc cagcaaggat gggagcaggt gctggccaaa gtgaaacggg ctgtggttt 240
cctggacgcc gcctgcgcg agagcctgca ctggggctgc ggatccaccc gtctcctgga 300
ggcggtgggg ggccctgact gtcacctgcg agagttcgag cccgacgcaa ttggtggtgg 360
agccaagcag cccaaggcag tgtttgcgt gagctgcctg ctgaaaggcc ggaccgtgga 420
gatcctacgg gacatcatct gccgcagtca cttccagttat tgtgtggtgg tcacaaccgt 480
gagccacgct gtccacacctca cagctaatac tgcctcagcg gcggcagcgg ccgagatgga 540
ggggcagcag ccgggtttcg agcagctgga ggagaagctg tgtgaatgga tggcaacat 600
gaactacacg gccgaggtgt tccatgtccc gttattgctt gcccctgttg ctccccactt 660
tgccttgact ccagcttttgc catccctttt cccactgcta ccccaggatg tgcacctcct 720
taatagcgcc cgaccggaca agaggaagct ggaaagcctg ggtgatgtgg actccactac 780
gctaacccttca gagctgctgc tgcagatcag atgccttagtgc tcaggcctca gttctctgtg 840
tgaacatitttca ggagtagcggg aggagtgttt tgctgttaggt tccttaagtc aggtcatcgc 900
tgcggatctg gccaattatg cccctgcaaa gaacaggaag aagactgctg caggcagggc 960
atcagtggtt tttgtggaca gaaccctgga tctcacagga gcagttggac atcatggaga 1020
caacttagta gagaagatca tttcagcact tccccagctc ccaggccaca caaatgatgt 1080
gatggtaaac atgatagcgc tcactgcact ccatactgag gaggaaaatt ataatgtgg 1140
tgcaccaggc tgtctttcac aattcagtga caccacagcc aaagccctat gggaaagctt 1200
actgaacact aagcacaaag aggcaagtgtat ggaagttcgg agacatctag tggaaagcggc 1260
aagcagagaa aacctgccaa tcaagatgag tatggggaga gtcacacccg gacagctcat 1320
gtccttatatt cagctttca agaacaacct caaagctcta atgaatcatt gtggcctcct 1380
ccagcttggca ctggccacag ctcaaacgtt gaaacacccca cagactgcctc agtgggacaa 1440
ctttctggct ttgaaaggc tccttcttca gagcattggg gagtcagcaa tgtccgttgt 1500
gttaaatcag ctgctgccc tgattaagcc tgtaacccag agaaccaacg aggactacag 1560
ccctgaggaa ctgctgatcc ttctcatata tatttattct gtcactggag agtcacgg 1620
agacaaagac ctgtgtgaag cagaagaaaa agtcaagaaa gcattggctc aggtcttctg 1680
tgaggaatct ggattgtcac ctttgctgca aaaaattacg gactggact cttcaattaa 1740

tctgacattt cacaatcca aaattgccgt gnatgaaactc ttacttcac ttccggat 1800
tgctggagct cggagtctcc tgaacagtt taagtcgtat tatgttcctg gaaatcatac 1860
ccaccaggca tcttataagc catgttgaa gcaagttgtg gagggaaatat ttcatcccga 1920
gaggccagat tccgttgata ttgaacacat gtcttcaggc ctcactgatc tccttaaaac 1980
tggatttagc atgttcatga aggtgagccg gcctcattcct agtgaactacc ccctcctgat 2040
cctctttgtg gtaggtgggg tcacagtctc tgaagtgaaa atggtcaaag atcttgtggc 2100
atcggttgaag ccaggaaccc aggttaatcgt gctgtccaca cgactcctga agccacttaa 2160
cattcctgag ctgttatttg caactgaccg actgcattcca gaccttggct tctgagcatc 2220
cgctaagaag ataagaccta ctcaagctgg aaatgccat gcaattttct gccaccactc 2280
caaatactcc tccacaacca gcgtccctgt cactaattgc gagaatgatg gaattctgcc 2340
tgaagggtct tgatacctac tcagtgaggt actttgcttg gattgctgtg attcttaaaa 2400
aaaaaaaaaa aaaaggccac atgtgctcga gctgcag 2437

<210> 62

<211> 1946

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-11012

<400> 62

gcctgtacgg aagtgttact tctgctctaa aagctgcgg aattcctcgag cactgttggc 60
ctactggctg aggcttatct gacatctcat tgtccctgg tgtgtgtgtg tgtgtgtgg 120
gtttttgtg gtgtgggtg tgagtggtgc agagagggaa ggggagctgt ttgattctgt 180
agttcctttt ctgccttctt ccttctctg taaactttgg atacttatacc aaattactaa 240
cggcagattg agccctatgc agatggcatg tgtctgtgac aacctctgct ctccacatct 300
cttggcctg tttacctgctg ctcccagagc ctccgcgcagc atcccagaat ctccatcccc 360

atctctcact tatacacaca tcagtcatcg gttatccatt agctaaaccg ctttccttaa 420
tagctttaca ctgtttgctt tctctggAAC atttttAGTT aaaatttcat aatgcagttg 480
cacacaaatg aagacacaga tggctgcATC ctccgtctt tcccctcgTT tacaggaAGC 540
tgcggatcag ggaggggtgt tagggttacc cacaTggtaa gggcagAGAC aagagggAC 600
cccagtttc catgctgcAC atggTCATTG ctggggACTG aggtttgcAC atcaccctGC 660
cctgttctcc ctccgctggg gagaaAGtCA gggatggAGC aagctgcAGC atcttctgAA 720
aaagaaaagg tggccttgc tccaggtctc ccctcaAGtC ccaccttccc atagttttCT 780
gccacttctc ttgattttcc tctctGCCAC ttctcttgat ttccctctt gccacttctc 840
ttgattttcc tctctgcAGC tgctttgagg tgggtttct ccagatgcAC actttccct 900
gctttgcgtc cttattctgg tagaAGcaca atctaaAGct cattaAGgGA actaatcaat 960
tctgtgcAtG ggcgtAGtC agcAGatcAC cacACAGgCA gcaCTattAG caagtgcgtG 1020
cttaacacat ggcacttcca tgaatcgata tggagcccgt gtagaacaAG gcatgggtt 1080
ttttctcttc ccattaagaa aaactgatgc caaaaataAC ttctcagata ttttcaagta 1140
tgacttttat gaaggaaaaa agcattttG tttgcaaaat catgcttcAG tgcaggCCAG 1200
tttgtaattG ttagggctt tatttctcct ggggctgtAA cttaagggt ttagaatttG 1260
gaaccacAGC ctagctaAtC atgacacaca cacacacaca cacacatgCA cacacataCA 1320
catacacaaa gcatcacGAA gaaccataCA aattgtACat tatttACAC atggaggGtC 1380
actctaaaat agataccatt ttaaatatta actaaaACTt gtgctcATTG tatgttCATT 1440
ctatATgtAC tgatttGtta ttcaCATTc ttcaAAAtC gttcaAAAttC ctagcccaca 1500
tcaattaaat attaatAGtA ctttctacAA acatgagcgc acaAAataAA ttcaAAAtCtA 1560
ttttcccac tgggtttatC aatactgctC atactttgtc agtaactaAG tatcacaTgA 1620
tcttaaaact aatgtcacat actaaaaAGC ttctgaggcA aattgtAGAA agaactctCA 1680
acatcatgt tctactggAC aacatacata aaatttAttt acagtgtAGG gagagAAata 1740
ggctcctcat cctaaaAGtC gcgaAGACAG tagcggtgCC gtgtttggC gttactcccc 1800
tgtggatccc agcgacgggt ggatttctcc tggctttat catcagacAC aaaatggACC 1860
aaaatggACC aaaatggACG agtgtgaggG acacagAGGc tgctgtAAAA aaaaaaaaa 1920
aaaggccaca tggctcgAG ctgcAG 1946

<210> 63

<211> 1813

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-11019

<400> 63

tgtacggaag tggtaacttct gctctaaaag ctgcggatt cctcgagcac tggggccta 60
ctggtaacgtt ggcacctgtg ggtttagtg cgttcaatat acagactgca gtagggagct 120
ggcactgact ctgctgactc cagtaacactc cttcactgct gttctgacaa tttctccact 180
gtccagaaga caaacaaaat ggtgcagcac gtacagggct tggaaaaaag ataaccgtca 240
atatgatcca gaggtgagtt tgctacagt aacaggagag aaaattgtta acaagataaa 300
agccttggat gtggttcagt atgtcagatg ttttcagctg ttttaatatt tggttctggc 360
cagtaaggat gaaactgttg tagttctaaa atcttcatgc cctctatata aagaggttca 420
ggtatattgc atttatagca ttactagatg catgcatggt agtttataaa catttatatt 480
tatactaaac atgtgtaatg tgtgtgtcta tatagatagg tgggggtgaa ggttatatct 540
attaatactg gatttttaaa aagtaagcac ttttagttt tatattttct ctgttgtaca 600
tttggcag ctcctgccaa tgtcttttc cctatattgt tcattttata atagcagaaa 660
acatttagtag cgcaactctgt ggtgagatg ggaaaatcag tagaatgaac ctggagttg 720
gcacttcata ttttattgt gactgtaatg cagtgtgagt tcgcattgca catagtctg 780
atttaaatga ttacctctt tatgaaagca aaatgtttgt aagaacggcc atgttgtaga 840
cagggagcat aaaataaagg agaggaagta ggacaagtaa catttctctg tccttggttt 900
cttgaacaat gttcagcatt gactcaaggc actgtcattt cagaagtaca gtatagaaac 960
aattgagcat caagcataga tgaaacatgg aggcttagtt tcccacccccc tccaaaagaa 1020
gcactttact tatgtactca catatttcg gtttctgtgg ctgtgttact gggtagctgt 1080
ccagttgaga cgagatgttt acttaagcca cacccagcag agtcagctt taatgtgttg 1140
ggggcactat ttatcctg tgctgatttga taaccatcat ctatggatg ctttggat 1200

gtaaaaagag ggaaaatact agattcacag gttgcagctt actatgttt tgaatatttg 1260
agttgctgta ttaatagcac agaagagcag tatttaagtt atgcagcatt tatctatggc 1320
agagagagat agagaatatg tgtatggttc cattacaagt gtaatgcaag tattctgatc 1380
atatagctaa aatgctgct ggtatattat tttagttgt gttgtggta gtaaatttgg 1440
gtatgacatt cagagttcag attttcttat ttgagaaaat atttgcacaa acattttaaa 1500
tacttaattt ttctgtgctt taaaagatt tgcaaaggat tcagcctgag cttagaaatg 1560
tataatgttt tattccatgc taaagacatt ttgtatgtga taagaattaa caactgtatg 1620
gctggctggc tgccactgtg ttggattacc ttacccacct tactgttagac aaaaataata 1680
aggattcagc actaattccta gtagtctcca tagtaactcat attgtatatt ttcagaaaact 1740
cctttttat agccaaagca aagtgttctc cccaaaaaaaaaaaaaaa ggccacatgt 1800
gctcgagctg cag 1813

<210> 64

<211> 2120

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-11589

<400> 64

taggcctgta cgaaagtgtt acttctgctc taaaagctgc ggaattcctc gagcactgtt 60
ggcctactgg agtgctgaag taggcgcgga cgtgcccgtt gcctggcgcg tggtagcagg 120
cgcccggtgc cccggccggc gaagaccatg gcgttcatgg tgaagaccat ggtgggcggc 180
cagctgaaga acctcaactgg gagcctggga ggcggcgagg ataagggaga tggggacaag 240
tcggcagccg aagctcaggg catgagccgg gaggagtacg aggagtatca gaagcaactc 300
gtggaagaga agatggagcgc ggtatgcacag ttcacacaga ggaaggcaga gcggggccaca 360
ctgcggagcc acttccgaga caaataccgg ctacccaaga acgagacaga tgagagccag 420

atccagatgg caggtggaga cgtggagctg ccccgggagc tggccaagat gatcgaggag 480
gacacagagg aggagggagga gaaggcctca gtccttggc agctggccag ctttcctggc 540
ttgaacctgg gctcactcaa ggacaaggcc cagggcacac tggggatct caagcaatca 600
gctgagaagt gtcacgtcat gtgaccactt ccccggggtt acccactggg ctgggcccc 660
atgagggcta agagtgtgtc aacttccagg gaccatact ccatttggg cttgtttcc 720
cttgc(ccat cctagttcca agacccccc catccatgcc ccaaggctat cttctggttt 780
cttcctctcc gctgggagta aagtcccat cttcactcta cccttcagga ccctccccac 840
cagctcagcc tgtggaggcc tcccaagatt gtaggaatag gcccattccct ctctggccat 900
ggcccaagt tcctgcacac aggagcaccc acagagagac acacacagga cacaaaaccc 960
ctggcacgtt cagagacaga agccacagac acatcccggc acagacagac acacacgagg 1020
ccagctccct tgcgtgtcca gcccctccag acaccaccac tcagaaactc tgagagagag 1080
catgggcaga caccctcagc agacaggagg cctgagttcc agtctccacc tttattgttc 1140
ttgaaagccc ctgctctctc tgagccttat ttcatcatct gtaaaatggg aatgtcctga 1200
atgacttcta aggcttttc tggcttgaac tgtcagagcc aagcccacat ccctccttgg 1260
gcagggcagec agctgctgcc acagcctcca gcggctgcca ctgtgggctc tggagccgg 1320
agcgatgctg tgtgagaggc agagtgc(aa ggtgaagct ggcactgaac agtaagcggc 1380
tccaggcctc ctctgggccc agggccagc caatttctgt tctgttcctg tagaacgctc 1440
tctggattcc atagctggaa tctcctctct tagctcagtg aaaaataaaa atccaaatg 1500
gtgtgcctac ctcccactt cttaactggct tccaggagtc ttggagttca tagccccccg 1560
agcctgcctt aaaggggtgt cctccacccc ccacctacag cttcacagga gggagaggg 1620
catccagtgc taggagtaga agtgc(tcca gctctgttct cttggggccc tgggtgaagg 1680
tgggtctgg ggcttatgaa ataggtctgg gctttgagga ggtggagca gcctcattat 1740
gtggggaaga tggggcctct gggcgacac tgagaccaca ggtggggccg gggctggacc 1800
gcagctgtct tgggtgcctg tgcctgcacc ctcctcacc ctagagacgg aagatgtgca 1860
aaaagaaaaga aggaagggca actgcattcc agccccacac tgtgatgact ttgagcctgt 1920
ccttcctc cttgagcctg tcttgcttgc cccctgtaaa atgaacagtc cccctctccc 1980
ccaaatagta ataatacatg tttcaaaggg tgaccattta taaagcatat gacaaaccat 2040
atcaataaaat gtaactcatt ctttaaaaaa aaaaaaaaaa aggccacatg tgctcgagct 2100
gcaggtcgcg gccgctagac 2120

<210> 65

<211> 779

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-12008-f

<400> 65

gnngnnnttg attcctcgag cctgttggcc tactggatat gaaatgttt aatatacc 60
agggacagac attcagaatt aagacggaga tggagagaga atgttatcaa caacaacaa 120
aaatttcaga tagctgccc tctcaaattgg gaagaaagtt agtacatcatta gcaggaaat 180
taggtgacac ttatgctgat acatttggc tttccctcta gagacaacag tctatccaa 240
tatgctgtgc cagggctggg ataactatcc ttgtggtctg aggacaatgt gtttattatg 300
gccttagaaa tagaaactgg ggctgtgcta taaatcctat cagatattga atggatgctt 360
tcaccttctt cttaaagataa gccagaagtt tcattcttt aagaaaaatg agaaagtgcc 420
ttgttatttgc tgagaacaca ggtcacctga aaaggcaaac agttttcaaa ttaaaggtgg 480
tatcttggtt attatagaaa acaggaatgt atgggttcc agagtttcag gaaaagcaca 540
actatctggc tgggggctgc tgctgctgcc tatcttggga accaccctta gccacttaat 600
cttttangac ttcaagtctt caacttccaa gtgggaaagg taatttcct gnatcatgg 660
aaaggattaa ctgtacaata atggatataa atgngctctg tgcactctac agcattggc 720
aattgnnaag ggagtgtgca cactgggtgtg gtggccaggt aattggacct gggaaattcc 779

<210> 66

<211> 909

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-12135-f

<400> 66

gttgntcctc ngcctgttgg cctactggat actatcctct ccatgaatgt ctgccccacc 60
attcttaact ggcacacatt acagtttggc tccactaaac aaaaaaacca gtcataatta 120
tggaaaactgg ttttgtacaa aaaccagcat gaatgtaatg ggagaatggc tgtttgaat 180
ttattaaagag agtatgtgaa ttctgaccct ctccattttt ttcagcttga aactataatc 240
aacttcctca acttcttggt atctctcttc ctcatgttg gtatcatttt ttactttta 300
cttccttgta ttactgtgat ccttttact ttacacctcc ttgttattact tccatgattt 360
cttaccagct actattctct attctttcc aaaactttga atgctctttt tggttgcaga 420
cccagccat agtatctgtg gagcctgata agaagcttct gtacctgtgg gaaagtagcc 480
tgttaggtttt cacaggtcaa agtgttcaag agtatcaggg cttttgatct cttattattg 540
gacatataaa tgaaattttg cagaaattttt attctgggtc accagattt aagtatttt 600
ccattggcat taacaaatct gtagataccc tgtttaaagc catgttacta aaaacagaac 660
taggatttca catgaacaaa atattttcat attctttatt ttctcaaaga agtctctaag 720
aagaacaagc cccngttgnc ctattaaatn agnaaaaagca taganggttt attggcttat 780
aatgcatggg gtattttctt tcnattttac tgaattttng tngaccaana aaatctctt 840
ttggttttgg gaaactaaga tgagancatt gnttaatcn ggaataatga aaagaaaaacc 900
aaggggaag 909

<210> 67

<211> 909

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-12135-r1

<400> 67

tgtggcctt tttttttt tttttggta gaaacggggt ttcctcatgt tgctcaggct 60
ggtcctgaac tcctgggctc aagtgatcct ctagcctcag cctcccaaa tgctggaatt 120
atgttaattat ttatgttaagc atcagccccct gtgctctgcc ccactactgc acgtttttaa 180
gaagaggagt gactgatcaa attcatagtt tagaaagatc aatctgacaa agcagtatga 240
caaatggatt atataaggac aatataaggt gtatagggat ttatgaggcc tttaagatat 300
ttcaggtgaa aaatgatgag aacctaaaaa gtatcagtgt ctataaaaag gagagaatga 360
acaccaaact tacacttgca atataaagcc aatctatccc gacgacatca tagatgtgt 420
gtccactaat tggggatggt ttaggttgaa ttgggatgag aatggaatga tgcagttatt 480
gaggcaaaagg aaaatatgta agatgacagt cagtttcta gcttggtagt cattctttt 540
cactagtcat tatggggtca aatggagtgc ctactgatcc ataagatgtg ctaattgtta 600
ccatcgacta cagtttaactt gaattccatg tgtctagtct gcctctactc aacaattaca 660
agagtttctt ggagcttcag aatigntang ggaaccatgt tagtttggt tgnaatttaa 720
taaaaagtac cnaaaaagcc ccaagagatn tggaacaaga aaggctttt tccttgaaag 780
aaacacaagg ggittncct tttagtcnt gctttntaa aaaccaagnt acatttgggt 840
acccaannct agngggttgc tgtngggaa aaattaaggg gcctatctt tggggtnn 900
cccccttnng 909

<210> 68

<211> 1020

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-12147-f

<400> 68

gtt gattcct cng cactgtt ggct tactgg gacaataaag cagctcatct ttacttccta 60
agagaattcc acactcagtg aagatcaaaa cttacaatga aaacatttta atgaatcaca 120
gaaaatcagt ttttctgtt gttgggtgt tggtttgtg tctttcctgg tgtgagctcc 180
ccaagcttac agatgagctg atgctactag ttggtaaccag taatccatca gaagacagat 240
gaaacttgt aagagaaaact gtatitgata aagctgaaag ctaacttgct tcaatcttt 300
tagaaaatgt tttattcattc ttcatagaga cccaaaggaa aaataatttgc gacagggatg 360
gcaattctgt gacagtttat catccctcct tagcaatggc ccaaagagag aaacaaatag 420
gaagtcaaaa atttcctcgt ttccctggct gtgacaaccc caaagattcc aaagagagtt 480
ggagaatagc ttgc ttgc aagt gaggcag gtctcacata ctcccttcaa ctccatctcc 540
taaaaagtaa tttaaatttc aggggtatca tctgtatagc cacataaaga ggacattgtc 600
catatttaaa actgagaaat atccatcatt catatcagta acattttcat ctatttattc 660
tgctttta aacttacatt tctgtccccc tgcngtattc angtcagttg tatacccaag 720
aatcgtnpta agtgc tttn ttaagtggnc aggatatttgc aatgccncna agaaaatggg 780
gtaatttaat ttaatttcct tccaaacatt ttaattttc tgccanganc ntangttt 840
nccattccaa gggggnnccct atttccttta naacnatttc tttaggggtt nccaaaagng 900
ggggggattt tcntncattta naattttctt tagnccntt tttacccagt nctctggtn 960
cctgnngggg ggaattttnn ctggggggg gggaaaaaaa aaancccaat ttgggattnt 1020

<210> 69

<211> 938

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-12147-r1

<400> 69

gtngggcctt tttttttt tttttgtaga gaagagttt cctatgttgc ccagactggt 60
cttgaactcc tgggcttaaa tactccacct gccttggcct cccaaagtgc tgggattaca 120
gacatgagcc actgtgcctg gctcagaatt tttcaattag aaccgctaca taaaatcaag 180
tttcctaaat ccataccaga tcatgtccag gcactgtgtt tcacacacact tgccttagat 240
cgacaagaaa ttacacttg aagtacacta gtggcaagaa tctgagtctt cttctcaaag 300
aggagtcaga aagcaatggt gtaaattttt ggcttcttc agtgctttgg gtacttgctt 360
tactgtacac atatgaatga gcctactgtt tacccaaagc ccagaccatt tgaagttatg 420
aatggggaga agtcacataa aactagagaa ctatcaactcg gtgtttcat ggaccacatt 480
ccttaccaca aggtactatg attttggcag acatcataag ctagatgttgc ccatttgacc 540
aatctaaca tctacctgtt attctacca gatTTTTac tacctttta ggttaatgtc 600
aaatgaaata ggatggtcta gggcatatga tttaaacata aaatgtttcc cttdcgatga 660
cagatttttgc tctatgctag ccaacaggat aggtatagac cctttggat gccattactg 720
gacttctttt cattagtctt gggccctaattt cttatgnttt tcangcctt tnctttcca 780
ttttccccca aaaaacccaa ccccttaagg cttgttangc tttnctgggg ngaaantaac 840
cgntacgggg gacctnttgg aaaanggnnc ccatttcctt natggngtta ggggancaa 900
tggctnttaa cnccctttttt ttttggttta agggntcn 938

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12N15/11, C12Q1/68, G01N33/53, G01N33/566

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12N15/11, C12Q1/68, G01N33/53, G01N33/566

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID: 11107133, KAWAMOTO M. et al., Association between favorable neuroblastoma and high expression of the novel metalloproteinase gene, nbla 3145/XCE, cloned by differential screening of the full-length-enriched oligo-capping neuroblastoma cDNA libraries, Abstract, Med.Pediatr.Oncol., 2000, Vol.35, No.6, pages 628 to 631	1,3,5,6,8,9
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID: 11107114, OHIRA M. et al., Hunting the subset-specific genes of neuroblastoma, Abstract, Med.Pediatr.Oncol., 2000, Vol.35, No.6, pages 547 to 549	1,3,5,6,8,9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"%" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 August, 2002 (27.08.02)Date of mailing of the international search report
17 September, 2002 (17.09.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05294

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID: 11166915, AOYAMA M. et al., Human neuroblastomas with unfavorable biologies express high levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and a variety of its variants, Cancer Lett. Mar. 2001, Vol.164, No.1, pages 51 to 60	1,3,5,6,8,9
P,X	WO 01/66719 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 September, 2001 (13.09.01), & AU 200136059 A & JP 2001-245671 A	1,3,5,6,8,9
P,A	NAKAGAWARA A. et al., "Shinkei Gashu no Yogo Yosoku to Idenshi Shindan". Igaku no Ayumi, Jun. 2001, Vol.197, No.13, pages 1169 to 1174	1,3,5,6,8,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP02 / 05294

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains diagnostic methods to be practiced on the human body.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Although the inventions as set forth in claims 1 to 9 relate to nucleic acids each comprising a nucleic acid sequence represented by one of SEQ ID NOS:1 to 69, the nucleic acids having the nucleic acid sequences represented by SEQ ID NOS:1 to 69 have no common structure. Moreover, the nucleic acids "originating in a gene expressed in human neuroblastoma" cannot be recognized as novel. Such being the case, the inventions as set forth in claims 1 to 9 are divided into 69 groups of inventions respectively having nucleic acids comprising the nucleic acid sequences represented by SEQ ID NOS:1 to 69 and these groups of inventions cannot be considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Nucleic acid comprising the nucleic acid sequence represented by SEQ ID NO:1 in claims 1, 3, 5, 6, 8 and 9.

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C12N 15/11, C12Q 1/68, G01N33/53, G01N 33/566

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C12N 15/11, C12Q 1/68, G01N33/53, G01N 33/566

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

WPI(DIALOG), BIOSIS(DIALOG), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID:11107133, KAWAMOTO M. et al, Association between favorable neuroblastoma and high expression of the novel metalloproteinase gene, nbla3145/XCE, cloned by differential screening of the full-length-enriched oligo-capping neuroblastoma cDNA libraries, Abstract, Med. Pediatr. Oncol. 2000, Vol. 35, No. 6, p. 628-631	1, 3, 5, 6, 8, 9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 27.08.02	国際調査報告の発送日 17.09.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 富永 みどり 4N 9152 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID:11107114, OHIRA M. et al, Hunting the subset-specific genes of neuroblastoma, Abstract, Med. Pediatr. Oncol. 2000, Vol. 35, No. 6, p. 547-549	1, 3, 5, 6, 8, 9
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID:11166915, AOYAMA M. et al, Human neuroblastomas with unfavorable biologies express high levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and a variety of its variants, Cancer Lett. Mar. 2001, Vol. 164, No. 1, p. 51-60	1, 3, 5, 6, 8, 9
PX	WO 01/66719 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) 2001.09.13 & AU 200136059 A & JP 2001-245671 A	1, 3, 5, 6, 8, 9
PA	NAKAGAWARA A. et al, 神経芽腫の予後予測と遺伝子診断. 医学のあゆみ Jun. 2001, Vol. 197, No. 13, p. 1169-1174	1, 3, 5, 6, 8, 9

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求項の範囲 10 は、人の身体の診断方法に関するものである。

2. 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1～9 に記載された発明は、配列番号 1～6 9 のいずれかに記載の核酸配列からなる核酸に係る発明であるが、配列番号 1～6 9 に記載の核酸配列からなる核酸は共通な構造を有するとはいえず、また、「ヒト神経芽細胞腫において発現する遺伝子に由来する」核酸は新規であるとは認められないので、請求の範囲 1～9 に記載された発明は、配列番号 1～6 9 のいずれかに記載の核酸配列からなる核酸の 6 9 の発明群に区分され、当該発明群が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求項 1、3、5、6、8、9 のうち配列番号 1 に記載の核酸配列からなる核酸

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。